

De ontdekking van het prothrombine

Citation for published version (APA):

Hemker, C. W. (1981). *De ontdekking van het prothrombine*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ronald Meesters. <https://doi.org/10.26481/dis.19811204ch>

Document status and date:

Published: 01/01/1981

DOI:

[10.26481/dis.19811204ch](https://doi.org/10.26481/dis.19811204ch)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

DE ONTDEKKING VAN HET PROTHROMBINE

DE
ONTDEKKING VAN HET
P R O T H R O M B I N E

PROEFSCHIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE;

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT LIMBURG TE MAASTRICHT

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS

PROF. DR. W.H.F.W. WIJNEN,

VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
IN DE AULA VAN DE UNIVERSITEIT
OP VRIJDAG 4 DECEMBER 1981
DES NAMIDDAGS TE 16.00 UUR

door

CHRISTIAAN WILHELM HEMKER
geboren te Amsterdam

Ronald Meesters
Amsterdam
1981

Promotor: Prof.Dr. H.C. Hemker
Referenten: Prof.Dr. E.A. Loeliger
Prof.Dr. R.S. Reneman

Haud facile emergunt, quorum virtutibus obstat
Res augusta domi.

Juvenalis, Satirae 3, 163.

Dit proefschrift is opgedragen aan de nagedachtenis van Klazina
Johanna Hemker-Nanninga, de moeder van mijn kinderen.

INHOUD

Voorwoord	IX
Inleiding	1
Hoofdstuk I Vroege opvattingen over de bloestolling	7
a. Fysische en Vitalistische verklaringen	7
b. Cellen of plasma ?	14
c. Fibrine of Fibrinogeen?	21
Hoofdstuk II A.Buchanan en zijn werk	23
a. Het herhalen van historische experimenten	23
b. Andrew Buchanan's werk	26
c. Wat heeft Buchanan waargenomen?	32
Hoofdstuk III Alexander Schmidt en zijn opposenten	37
a. Levensbeschrijving	37
b. Schmidt's inzichten over de bloedstolling	44
c. De opposenten van Alexander Schmidt	49
Hoofdstuk IV De rol van het Ca^{++} en de verdere ontwikke- ling van het bloedstollingsonderzoek	55
a. Arthus en Pagès	55
b. De ontwikkelingen na Schmidt	64
Hoofdstuk V Pekelharing en het prothrombine	69
a. De persoon Pekelharing	69

b. De ontdekking van het Prothrombine	74
c. De plaats van Pekelharing's ontdekking in zijn tijd . . .	82
d. Wat heeft Pekelharing waargenomen?	88
e. Hoe stelde Pekelharing zich het prothrombine voor . .	90
Hoofdstuk VI Levensschets van C.A. Pekelharing	93
a. Jeugd te Zaandam	93
b. Studietijd	100
c. Eerste praktijkaren en arts te Leiden 1872-1878 . .	104
d. De jaren aan de Rijks-Veeartsenijschool te Utrecht 1878-1881	106
e. Hoogleraar aan de Med.Fac. der Rijks Universiteit te Utrecht 1881-1918	110
f. Pekelharing en de beri-beri	113
g. De jaren in het Physiologisch Laboratorium 1888- 1918	116
h. Pekelharing, de med. opleiding en de Mij. der Ge- neeskunde	121
i. Omstreeks de eeuwwisseling en later	125
Appendix A: De huidige opvattingen over de thrombine- vorming.	133
Appendix B: Bibliografie	
a. Facsimile proefschrift Schroeder v.d. Kolk	147
b. Pekelharing	197
c. Algemene literatuurlijst	208
Summary and conclusion	229
Samenvatting.	233
Curriculum vitae	237

VOORWOORD

Het voor U liggende proefschrift geeft mij een gelegenheid te meer, dank te brengen aan de hoogleraren en lectoren, die in de vijftiger jaren mijn leermeesters zijn geweest aan de Gemeente Universiteit van Amsterdam, toen ik als lid van de technische staf eerst officieus bij hun colleges, colloquia en informele gesprekken aanwezig mocht zijn en later na het begin van mijn studies in de biologie ook officieel.

Helaas zijn enkele van de meest markante figuren ons reeds ontvallen. Met dankbaarheid en bewondering denk ik terug aan de hoogleraren ten Cate, van Herk en Slijper.

Wat ik in mijn jaren aan het fysiologisch laboratorium aan de Universiteit van Amsterdam als het ware door diffusie van de wetenschappelijke staf heb opgestoken zal nooit te becijferen zijn. Ik wil hier in het bijzonder met dank noemen de hoogleraren Bernards, Biersteker, Boeles, Bouman, Horsten, Meyler, Punt, Visser en de Wilde.

Voor mijn doctoraalexamen kwam ik weer in een heel andere omgeving: het Biologisch Laboratorium van de Vrije Universiteit te Amsterdam. Hier noem ik met grote erkentelijkheid de hoogleraren Lever, Joosse en de Vlieger en de doctores Biewenga, Goldschmeding, Janse, Lever, Stoll, ter Maat en van Swig-hem.

Beste Coen, hooggeachte promotor, dierbare zoon, hoe lang is het alweer geleden dat je mij toen je semi-arts was, aanraade te gaan studeren. Onze gemeenschappelijke belangstelling lag al heel vroeg op het gebied van de fysiologie, de histologie en de biochemie, waarin ik eerst jou en jij later mij, tot gids

diende. Het was dan ook jouw terrein, de studie van de bloedstolling, waaruit ik het onderwerp van mijn proefschrift heb gekozen. Daarbij zocht ik het niet in het actieve grensverleggende onderzoek, met zijn fascinerende maar hectische sfeer, maar in het meer beschouwelijke, meer bij mijn leeftijd passende, evalueren van oude onderzoeken. In het bijzonder is het de grote Pekelharing geworden, die ons na veel jaren op één vakgebied samenbracht, nu in de relatie promotor-promovendus. Ik ben je zeer erkentelijk voor de grote vrijheid die je mij bij het schrijven van deze dissertatie gelaten hebt en ook voor de waardevolle aanwijzingen die geleid hebben tot selectie, aanvulling en verbetering van het oorspronkelijke manuscript. Nooit zal ik de drukke doch gezellige tijd dat ik in het Bio medisch Centrum van de Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht en bij jou thuis mocht werken, vergeten.

Prof. Dr. E.A. Loeliger en Prof. Dr. R.S. Reneman dank ik voor hun bereidheid als referent op te treden en voor het kritisch lezen van het manuscript.

Zeer geachte vriend Devilee, beste Paul, ik dank je bijzonder voor de begeleiding bij het begin van mijn stalexperimenten en voor de instructie bij het gebruik van de computer.

De secretaressen Hélène Vermeer, Mariet Molenaar en de dames van de bibliotheek, dank ik hartelijk voor alle hulp die zij mij gegeven hebben.

Tenslotte dank ik de gehele staf van het biochemisch laboratorium van het Biomedisch Centrum te Maastricht voor de hulp en toewijding die ik bij mijn niet eigentijdse vragen en proeven van hen mocht ondervinden.

Terugziende op mijn loopbaan, eerst als technicus bij de P.T.T. en het Fysiologisch Laboratorium en daarna als docent aan het Spinoza Lyceum, komen mij talrijke vrienden in gedachten met wie ik op bijzonder prettige wijze heb samengewerkt. Mijn loopbaan als docent is meestentijds zeer aangenaam geweest en ik denk met waardering aan vooral de oudere collegae,

van wie ik zonder de anderen te kort te willen doen de namen noem van Richard en Martha Bierman, Piet van Biezen en Gerben Rijpma.

Het aantal van diegenen op wier hulp ik een beroep gedaan heb bij het verzamelen van historische gegevens in archieven en bibliotheken is groter dan ik bij het ondernemen van deze studie kon vermoeden.

Van hen wil ik noemen Mme Hilda Benichou, Conservateur du Musée Pasteur te Parijs en Drs. Marinus van Hattem, bibliothecaris van de bibliotheek van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde te Amsterdam.

INLEIDING

Over de grote verdiensten van Arthus en Pagès, Buchanan, Hammersten, Schmidt en Virchow voor de ontwikkeling van de kennis over de bloedstolling, is reeds veel geschreven en nageschreven, zoveel, dat toevoeging van een nieuw opstel aan de reeds bestaande misschien wel niet gerechtvaardigd zou zijn. Het is denkbaar dat men zijn tijd nuttiger kan besteden dan met het herhalen van een goed gedane opgraving.

Het is mogelijk dat door een nieuw type zeef nog eens een scherfje of zelfs een scherf wordt tegengehouden en ze blijken zelfs tot vreugde van de onderzoeker, zeer wel te passen in hetgeen reeds ontdekt is. De kans is echter groter dat het moeizame ziften niets nieuws meer oplevert, zodat men op zijn beurt slechts een nieuwe beschrijving kan geven van het reeds door anderen geconstrueerde en onder een bepaalde visie en belich-

ting, voorgestelde kunstvoorwerp.

Met betrekking tot belangrijke studies zoals die van Arthus en Pagès en die van Buchanan waarvan bekend is dat zij het materiaal hebben geleverd dat aan ons begrip van de bloedstolling ten grondslag ligt, zou het niettemin reeds een nuttige bezigheid kunnen zijn. De van bovengenoemde auteurs bekende publicaties geven de lezer meer dan hij bevroedt en trekken minder lezers dan zij verdienen. Door bijzondere omstandigheden over ruim voldoende tijd beschikkende, heb ik het beeld, dat zeer zeker niet als een nieuwe vondst beschouwd moet worden, heel voorzichtig verplaatst om ook de tot op heden minder fel belichte delen aan een nadere beschouwing te kunnen onderwerpen. Een prettige verrassing was het toen daarbij bleek dat een wezenlijk deel van ons totaalbeeld van de bloedstolling te danken is aan het werk van een Nederlands onderzoeker. Zeker, het was al bekend dat Pekelharing belangrijk onderzoek had gedaan over het prothrombine. Toch wordt uit vele moderne overzichtsartikelen niet duidelijk wat zijn bijdrage eigenlijk was.

Het bronnenonderzoek maakt onomstotelijk duidelijk dat het Pekelharing was die als eerste onderkende, dat het bloedplasma zelf, het proenzym bevat, waaruit het "stollingsferment" thrombine ontstaat. Zodat hij met recht als de ontdekker van het prothrombine beschouwd mag worden.

Pekelharing leefde van 1848-1922. Hij was van 21 september 1881 tot 14 juni 1918 hoogleraar aan het fysiologisch Laboratorium van de Utrechtse Hogeschool. Zijn opleiding en actieve wetenschappelijke leven omvat dus het tijdperk waarin o.a. Pasteur te Parijs, Koch te Berlijn, Donders in Utrecht, Hammersten in Uppsala, Virchow in Berlijn werkten. Dit, toch niet zo verre verleden, waarin de grondslagen van de moderne geneeskunde werden gelegd, ademt een heel aparte sfeer van wetenschappelijk optimisme en enthousiasme, die de moderne lezer die zich daarin verdiept direct opvalt.

Wie zich een beeld wil vormen van de geest waarin de wetenschap der geneeskunde en de daarbij behorende biologische problemen in die tijd werden benadert, leze de rede van Fran-

ciscus Cornelis Donders, waarmede hij, in de Franse taal, het Internationale Congres van Geneeskundigen te Amsterdam op 7 september 1879 opende.

Hierin zegt hij o.a.: *Aux sciences physiques, avec lesquelles le lien n'avait jamais été rompu, le médecin empruntait la méthode exacte qui leur est propre ainsi que les multiples moyens d'investigation et guidé par la physiologie il s'efforçait de pénétrer, d'une part, jusques aux causes efficientes, de l'autre, jusqu'à la signification et aux rapports des symptômes.*

En ook: *M.M., si, en general, la science ne rend qu'indirectement service à notre art, elle réussit quelquefois à lui offrir de nouveaux horizons, ou même à lui dicter des vérités, sur lesquelles l'art n'a plus qu'à poser son sceau.*

Dan: *Période merveilleuse; où tant de faits surprenants sont mis au jour et ouvrent des points de vue qui invitent, excitent, entraînent à des recherches nouvelles! S'étonnera-t-on que les laboratoires florissent, ou grâce à une technique parfaite, les questions les plus délicates sont résolues avec une extrême précision et où quelquefois des recherches heureusement conduites répandent une soudaine clarté sur de grands problèmes?*

Verder: *Mais, dans la libre expression de nos pensées, évitons un écueil. Gardon-nous d'imposer nos convictions à autrui. Ici s'applique l'adage: Hanc veniam petimusque damusque vicissim.**

Rappelons-nous que la vérité ne triomphe que par la valeur de l'argumentation et non par des affirmations impérieuses.

Later: *Que chacun jette son ferment dans cette mer vaste et bouillonnante où des milliers de pensées se heurtent, s'entre croisent; la vérité épurée de plus en plus, finira par surnager.*

Tenslotte: *En science comme en politique; les conservateurs d'aujourd'hui sont les libéraux d'hier. Mais progressistes, ils le sont tous.*

De vooruitgang van de geneeskundige kennis in de vijftig jaren rondom de laatste eeuwwisseling was enorm. Het is niet overdreven te stellen dat op de grondslagen die toen werden gelegd,

*Dit recht eisen wij zelf en staan wij op onze beurt toe. Horatius, *Ars poetica* 11.

het gehele gebouw van de moderne geneeskunde is opgetrokken. Het kost moeite de verleiding te weerstaan om dit met vele voorbeelden te adstrueren. De weerklink die de grote namen die ik aan het begin van dit hoofdstuk noemde nu nog bij de medicus vinden zij een voorlopig bewijs.

Om snel ter zake te komen: ook het onderzoek van de bloedsolling kreeg in die tijd de basis waarop moderne inzichten berusten.



Afb. 1: J.C. Schroeder van der Kolk. Ontwerp voor de postzegelserie "1960 jaar voor de geestelijke volksgezondheid" (Postmuseum Den Haag).

Als Schröder van der Kolk in 1820 zijn dissertatie, "Dissertati physiologico-medica inauguralis, sistens sanguinis coagulantis historiam, cum experimentis ad eam illustandam institutis" aan de faculteit te Groningen aanbiedt vatte hij daarin, de op dat moment heersende visie op de bloedstolling samen, zoals hij die heeft bijeengelezen uit een vierhonderdtal oudere artikelen en komt tot een radicaal verkeerde conclusie.

In 1920 is echter het meest essentiële van het mechanisme van de bloedstolling bekend. Het is dan duidelijk dat het een enzymatisch proces is dat in gang wordt gezet door proenzym ► enzym overgangen. Hoe buitengewoon ingewikkeld het proces is vermoedt men weliswaar nog niet, want pas in de laatste decennia heeft men een min of meer compleet beeld kunnen krijgen van het totale mechanisme; maar er is een gezonde grondslag voor verder onderzoek.

Om een globaal overzicht te krijgen van de ontwikkeling van het inzicht in de bloedstolling, is het soms noodzakelijk, in de tijd verder terug te gaan dan het begin der tweede helft van de negentiende eeuw, o.a. omdat uit de auteurs van die tijd - op overigens nogal onregelmatige wijze - geciteerd wordt.

Bij het lezen van publicaties uit de negentiende eeuw valt het toch op, dat toen bij de verschillende auteurs een overzicht, over de tot dan verschenen artikelen ontbreekt. Dat verwarring en controverse heersen. Pas in 1905 als O. Morawitz zijn beroemd geworden overzichtsartikel schrijft in "Ergebnisse der Physiologie" Bd. 4. pag. 307-422 met als titel "Die Chemie der Blutgerinnung" krijgt men de indruk dat er iemand aan het woord is die het hele gebied en ook de oudere literatuur erover beheerst en op een bezonken wijze bespreekt.

HOOFSTUK I

VROEGE OPVATTING OVER DE BLOEDSTOLLING

1a Natuurkundige en Vitalistische verklaringen

Tot de eerste helft van de negentiende eeuw bestaan er twee opvattingen over de bloedstolling.

De eerste trachtte het verschijnsel natuurkundig te verklaren, de tweede roept het "vitaal principe" te hulp en stelt dat "levend" bloed vloeibaar is en "dood" bloed gestold. Soms ontmoet men deze theorie in meer bedekte vorm, waar de auteurs stellen dat alleen stromend bloed "levend" bloed is. De natuurkundige opvatting verklaarde de bloedstolling naar analogie van het bevriezen van water. Wanneer het bloed buiten het lichaam komt, gaat het door fysische milieuverandering in vaste toestand over. Zoals boven reeds opgemerkt, bij het lezen van publicaties uit de negentiende eeuw valt het steeds weer op hoe slecht de verschillende onderzoekers van elkaars werk op de hoogte zijn. Hoe iedere onderzoeker weer probeert alle problemen van de bloedstolling zelf op te lossen, zonder zich te verdiepen in wat voor hem wordt gedaan. Gedeeltelijk moet men dit waarschijnlijk wijten aan een gebrek aan adaequate informatie systemen. Ik heb niet kunnen vaststellen dat men b.v. in Dorpat in 1875 beschikte over b.v. de London Medical Gazette van 1845, hoewel het, zoals straks zal blijken voor Alexander Schmidt essentieel moet zijn geweest het werk van Buchanan te kennen.

Het is zelfs onduidelijk of men er op enigerlei wijze achter kan

komen waar en hoe er iets op het gebied van de bloedstolling werd gepubliceerd, behalve dan door direct persoonlijk contact. Zulk contact op congressen en vergaderingen, in vriendelijke briefwisseling of felle polemieken kan uiteraard nooit het systematisch karakter hebben gehad, dat wij nu in de wetenschappelijke informatieverwerking zo essentieel vinden. Dit vooral ook omdat het onderzoek van de bloedstolling tot ver in de twintigste eeuw een hobby is gebleven van enkele, vrij geïsoleerde geleerden of een nevenactiviteit van onderzoekers, die op ander gebied meer bekend waren. Misschien is er nog een tweede reden. Iedere keer valt het weer op hoe fel de toon is die de heren onderzoekers tegen elkaar aanslaan. Men kan zich niet aan de indruk onttrekken dat in de vorige eeuw de rivaliteit in de medische wetenschap openlijker naar voren kwam dan nu gebruikelijk is en dat men misschien niet zo geïnteresseerd was in wat men zelf niet had gevonden. Een en ander maakt dat het lastig is, het net van wederzijdse beïnvloedingen te ontrafelen, te zien wie welk fenomeen voor het eerst juist heeft waargenomen en correct geïnterpreteerd, wie daarvan nog meer op de hoogte was, etc. Een strikt chronologische volgorde zegt weinig. Er zal althans om enig overzicht te houden geregeld van afgeweken moeten worden.

Maar laten wij terugkeren tot de natuurkundige opvatting. Voor zover ik heb kunnen nagaan is Aristoteles, 322 v.C. (1952) de eerste auteur van deze gedachte, hij verklaarde de bloedstolling door aan te nemen, dat het bloed in het lichaam door het hart op een bepaalde temperatuur gehouden wordt, waardoor het vloeibaar blijft. Buiten het lichaam stolt het door afkoeling, waarbij een dradenvormende stof wordt afgescheiden. Deze "koudetheorie" bleef eeuwenlang in zwang en zelfs Marcello Malpighi (1682) die het bloed afkoelde en zag dat dit de stolling bleek te vertragen, waardoor hij de vorming van een fibrinekorst beter kon waarnemen, heeft niet aan Aristoteles' autoriteit durven tornen. Tot lang na de ontdekking van de bloedstroom door William Harvey in 1651, waren alle pogingen om de bloedstolling te verklaren zuiver speculatief. De eerste poging tot een wetenschappelijke verklaring



Afb. 2: William Harvey (1578-1657)

over het proces van de haemostase kwam van Petit in 1731. Hij verklaarde de wondgenezing door aan te nemen, dat er aan de binnenzijde van de defecte vaatwand, een hieraan hechtend stolsel ontstaat, dat aan de buitenzijde door een versteigd stolsel wordt ingesloten en afgedicht. Over de oorzaak van het ontstaan van een stolsel, laat hij zich echter niet uit. Vijf jaar later in 1736 gaf Morand een totaal andere verklaring. Volgens hem zou de contractie van de vaatwand in de lengterichting! het lumen van de betreffende arteriën zo sterk verkleinen, dat hierdoor de bloedstolling onmogelijk wordt.

Pas in 1805 trachtte Jones beide theorieën met elkaar in overeenstemming te brengen en verklaarde dat zowel het één als het ander plaatsvond, zij het dan dat de door Morand gestelde contractie van de vaatwand niet in de lengterichting, maar in de dwarsrichting moest plaatsvinden. Over de wederzijdse beïnvloeding van haemostase en de bloedstolling blijft men uiterst vaag. Albrecht von Haller stelde in 1757 dat aan het stollingsproces een scheiding van de bloedbestanddelen ten grondslag ligt, die zou ontstaan door het ontbreken van een regelmatige stroming. Hoe modern dit inzicht lijkt in het licht van recent onderzoek over "shear-stress" en bloedplaatjes, toen ter tijd was het niet meer dan een intelligent gissen, mogelijk ook een onduidelijke vorm van een vitalistische verklaring van de bloedstolling, die ook na von Haller nog geregeld zal opduiken. In Engeland toonde William Hewson¹ in 1773 aan, dat rust geen stolling veroorzaakt, daar het bloed in een afgesloten arterie van een hond na 45 min. nog niet stolt, terwijl het buiten het dier in 7 min. volkomen gestold is. Hij neemt als inleiding tot de stolling het contact met de lucht aan, daar het inbrengen van lucht in een arterie, het bloed snel tot stolling brengt. Stilstand zou stolling alleen versnellen. Zelfs Schröder van der Kolk die in 1820 zijn eerdergenoemde, eerste historische over-

¹ William Hewson 1739-1774 was een leerling van Hunter en in zijn tijd een beroemd chirurg die in Londen leefde en werkte. Hij is verder bekend door zijn publikaties over het lymphvatensysteem bij mens en dier en de leucocyten.

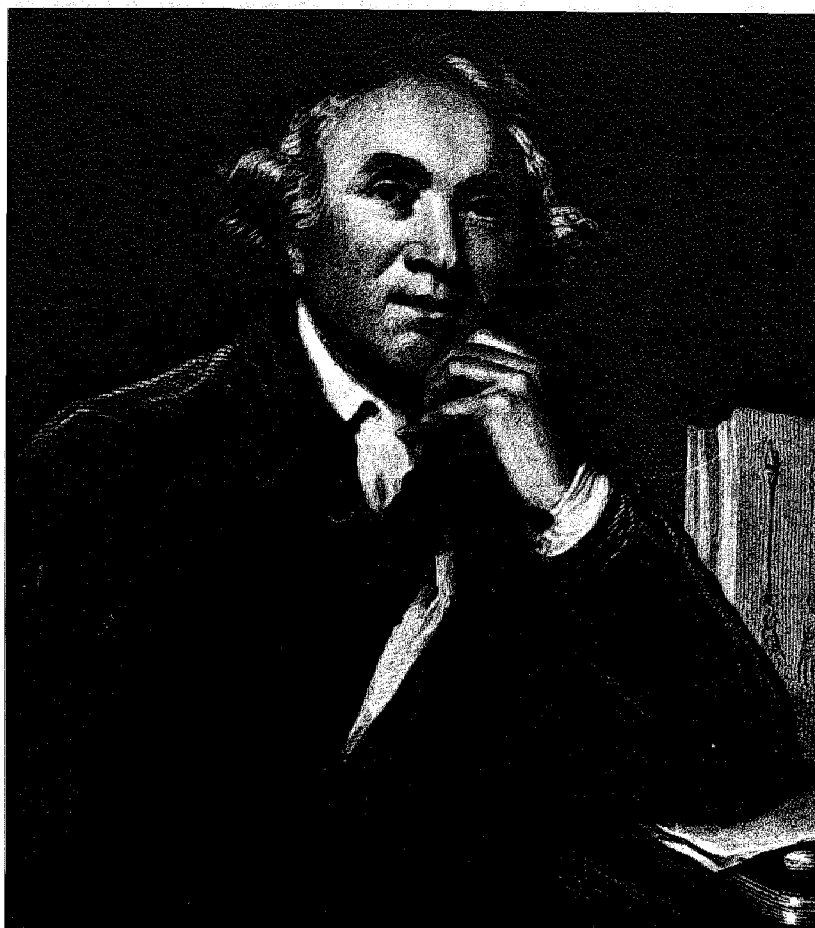
zicht over het stollingsonderzoek schreef, nam nog aan dat de vloeibare toestand van het bloed alleen door de bloedstroming in stand werd gehouden.

Alle oude theorieën, zoals stolling door afkoeling, door verdamping bij blootstelling aan de lucht of ook door stagnatie van de bloedstroom in de aderen, die reeds ten dele door het werk van Hewson en Hunter ongeldig werden, zijn eerst door Brücke in 1857 geheel weerlegd op kennelijk voor zijn tijdgenoten bevredigende wijze. Na zijn werk komt men de oude theorieën niet meer tegen. Brücke wees ook op de grote rol die de vaatwand speelt bij het vloeibaar blijven van het bloed. In hetzelfde jaar toonde hij in zijn bekend geworden proef aan, dat het bloed van een hond die door verstikking was gestorven, na zeven uur en vijfendertig min. nog vloeibaar was. Of het later wel stelde vermeldt hij niet, hetgeen jammer is omdat het niet onwaarschijnlijk is dat hier fibrinolyse was opgetreden zodat de proef op zichzelf weinig zegt. In het geïsoleerde hart van de schildpadsoort *Emys oricularis* (Linné), vond hij in 1758, bij 24° C na één dag en bij 1° C na acht dagen geheel ongestold bloed, daar vermeldt hij dat het bloed na punctie wel stelde.

In tegenstelling tot de vitalistische en natuurkundige theorieën ontstaan er in het begin van de 19e eeuw fysisch-chemische theorieën, gebaseerd op de analogie tussen bloedstollingen en het neerslaan van eiwit. Zo dacht Thackrah in 1820, dat het eiwit in het bloed door een basische stof in oplossing wordt gehouden en dat bij een bloeding waarbij het buiten het lichaam treedt, het koolzuur-gas uit de lucht, deze basische stof neutraliseert, waarbij het eiwit vrijkomt en als fibrine neerslaat. Zo werd bloedstolling verklaard als een fysisch-chemische precipitatie van eiwit toegeschreven aan het verdampen van water en ammonia uit het uitstromende bloed.

Zoals gezegd is het soms moeilijk chemische en vitalistische verklaringen geheel te scheiden zoals bijvoorbeeld bij die onderzoekers, die de stolling zien als een "galvanisch gebeuren" waarbij een "electrisch" precipitaat ontstaat en dit alles in een tijd waarin de begrippen "galvanisch" en "electrisch" nog zeer slecht gedefinieerd zijn. Deze gedachten liggen dicht

bij een vitalistische verklaring. Men vergelijkte b.v. het “magnetisme” van de hypnotische experimenteren van Mesmer.²



Afb. 3: John Hunter (1728-1793)

² Franz Anton Mesmer werd in 1734 te Weiler bij de stad Stein aan de Rijn geboren. Hij was de eerste schrijver over “dierlijk magnetisme”, naar hem ook “mesmerisme” genoemd. Mesmer studeerde te Wenen onder de leiding van de beide grote leerlingen van Boer-

Aan de andere kant beweert John Hunter (1728-1795) dat het samentrekken van het stolsel een electrisch gebeuren is, dat geheel vergelijkbaar is met de spiercontractie en leidt daaruit af dat de gehele stolling op een electrisch verschijnsel berust. Alles in een betoog waarin men met moeite een vitalistische inslag terug zal vinden.

G. Andral (1829)³ en G. Forget (1835) zeiden dat de stolling met eenvoudige chemische en natuurkundige wetten kon worden verklaard en dat het dus niet nodig was er vitalistische verklaringen voor te geven.

Tegen de achtergrond van het vitalisme werd er dus wel degelijk gewerkt om voor het stollingsgebeuren een meer reële basis te vinden. Een groot nadeel van de al eerder genoemde slechte communicatie tussen onderzoekers is o.a. ook dat goede theorieën, gebaseerd op zorgvuldige waarnemingen, hierdoor te weinig aandacht krijgen, daardoor snel in het vergeetboek terecht komen en de competitie met minder gefundeerde beweringen, die met meer aplomb gedaan worden, verliezen.

haave, Stoll en de Haen. Onder toezicht van de Haen schreef Mesmer zijn dissertatie: Over de invloed der planeten op het menselijk lichaam, in 1766. Dit proefschrift was de wegwijzer voor de richting die Mesmer in zijn leven zou inslaan. Hij deed proeven met magneten op het menselijk lichaam. Tegelijk met hem deed Hell, hoogleeraar in de sterrenkunde dezelfde proeven en deze meende te hebben gevonden dat de magneten bij bepaalde ziekten toegepast, de zieken zo niet genazen dan toch een verbetering bewerkstelligden. Mesmer herhaalde deze proeven doch ontdekte dat de kracht niet in de magneten doch in hemzelf zetelde. Een kracht die naar zijn inzien, vreemd, nieuw en nog nooit beschreven scheen te zijn.

Hij kon met die kracht zeer afwisselende verschijnselen te voorschijn roepen, ziekten doen ophouden, naar willekeur aantrekken of afstoten en noemde haar juist om deze eigenschap "dierlijk magnetisme".

De stijl die al wat Mesmer geschreven heeft kenmerkt is mystiek en onverstaanbaar voor iedereen die niet thuis is in de natuurphilosophische redeneringen van die tijd. Door de medische faculteiten van Parijs en Wenen werd hij als kwakzalver beschouwd. Hij overleed 5 maart 1815 te Mespurg op 81 jarige leeftijd.

³ Gabriel Andral, med. te Parijs 1797-1876.

Cellen of plasma?

Een van de belangrijkste strijdpunten in de vroege theorievorming over de bloedstolling is de vraag of de stolling uitgaat van bloedcellen of van het plasma. Het is een vraag die overigens tot op de dag van vandaag doorklinkt in de discussies over de pathogenese van de venueze en arteriele thrombose. Zoals bij zoveel heftige controversen op het wetenschappelijk vlak blijkt uiteindelijk iedereen gelijk te hebben, de tegenstanders zien echter in het begin, door een gebrek aan overzicht, ieder slechts een ander deelgebied.

Marcello Malpighi 1628-1694 zag reeds verschil tussen bloedplasma, dat de fibrinekorst vormt en de door het fibrinenet ingesloten bloedlichamen. Als hij bloed afkoelde vertraagde hij hiermede de stolling, (zoals we al eerder in par. 2 zagen) de bloedlichamen vormden een sediment en langzamerhand vormde zich een celvrije korst aan de oppervlakte. Als hij deze mikroskopisch onderzocht, zag hij een dradennet waarin geen cellen voorkwamen. Hij verklaarde dit gebeuren echter zuiver mechanisch. De "atomen" van het fibrine werden door de stroming van het bloed gescheiden en konden pas buiten de bloedbaan met elkaar in contact komen. Bij het volgen van de discussies over de rol van cellen en plasma is het belangrijk om te onderkennen dat de belangrijke rol van de bloedplaatjes eerst in 1882 door Giulio (Julius) Bizzozero werd ontdekt en benoemd in het klassieke artikel over de thrombocyten waarin ook de interessante discussie van Bizzozero over de zienswijze van Alexander Schmidt voorkomt waarop we later terugkomen.

De in par. 1a genoemde Hewson toonde in 1772 aan, dat in zeer langzaam stollend bloed (hiertoe voegde hij natrium sulfaat toe), waarin de aanwezige cellen snel sedimenteerden, de stolling niet van de aanwezige cellen, doch van het er bovenstaande plasma uitging. Verder vond hij dat bloed in een afgesloten arterie bevroren en weer ontdooit, niet stolt. Buiten de arterie en bij kamertemperatuur stolt het na enkele minuten.



Afb. 4: Albrecht von Haller (1709-1777)



Afb. 5: Johannes Mueller (1801-1858)

Pas in 1832 publiceerde Johannes Müller zijn beroemd geworden proef waarin hij op het bestaan van de stollingsstof in opgeloste toestand wees. Hij experimenteerde met lympe en bloed van de mens en van de groene kikker (*Rana esculenta*) en zegt hierover o.a. (pag. 516).

Diese Versuche vom Frosch liefern die Bestätigung jener Beobachtung van der menschlichen Lymphe. Es ist sehr instructiv, unter dem Mikroskop die Entstehung des Gerinsels in einem Tropfen Froschlymphe zu untersuchen, wo man sich auf das Bestimmteste überzeugen kann, dass die hier in ganz grossen Zwischenräumen zerstreuten Kügelchen gar keinen Anteil an der Gerinnung des vorher aufgelösten Faserstoffs haben. Op p. 537 gaat hij als volgt verder:

Berzelius hat indess aus dem Umstande, dass die Lymphe aufgelösten Faserstoff enthält, vermuthet, dass auch das Blut aufgelösten Faserstoff enthalten müsse, weil die Lymphe gleichsam eine von dem Blute abgeseihete Flüssigkeit sey. Man könnte als noch triftigeren Grund hinzufügen, weil die Lymphe selbst in's Blut gelangt.

Berzelius stellte daher vermuthungsweise die Ansicht auf, dass beim Gerinnen des Blutes der im Blut aufgelöste Faserstoff fest werde und die Blutkörperchen zwischen sich nehme. Diese Ansicht, dass der Faserstoff im Blut aufgelöst ist, ist schon zu verschiedener Zeit proponirt worden.

Ich bin so glücklich gewesen, einen definitiven Beweis für Berzelius' Vermuthung zu finden, und bin im Stande, zu zeigen, dass das rothe Coagulum des Blutes nur ein Gemenge von Faserstoff, der vorher aufgelöst war, und von Blutkörperchen ist.

En hij vervolgt:

Ehe ich aber die entscheidenden Versuche hierüber mittheile, möge mir erlaubt seyn, auch meine fruchtlosen Bemühungen zur Entscheidung jener Frage zu erwähnen.

Hij beschrijft dan zijn mislukte proeven en zegt dan:

Und nun freue ich mich, durch einen leichten Versuch in den Vorlesungen zeigen zu können, dass Faserstoff im Blut aufgelöst ist, der wasserhell durch's Filtrum geht und dann gerinnt. Der Versuch lässt sich ganz im Kleinen mit dem Blute eines

einziges Frosches anstellen; ein kleines gläsernes Trichterchen und ein Filtrum von gewöhnlichem weissen Filtrirpapier oder nicht zu dünnen Druckpapier sind das Einzige, was man nöthig hat. Das Filtrum muss natürlich vorher nass seyn, und es ist gut, wenn man das eingegossene frische Blut des Frosches schnell mit eben soviel Wasser versetzt.

Was dann von dem Filtrum abfließt, ist ein fast ganz farbloses, klares Serum von Wasser verdünnt, mit einem ganz leichten Anflug von Roth, wie Blutroth, welches vom zugesetzten Wasser aufgelöst worden ist. Da indessen die Auflösung des Blutroths von Froschblut durch Wasser ziemlich langsam geschieht, so ist das Durchgesehte kaum rötlich zu nennen, und zuweilen ganz farblos. Wendet man statt des zugesetzten Wassers vielmehr Zuckerwasser an (1 Theil Zucker auf 200 Theile und mehr Wasser), so wird während der Filtration gar kein Blutroth aufgelöst, und das Durchgehende ist vollkommen farblos und ohne die geringste Spur einer Beimischung.

Untersucht man das durchgehende Serum mit dem Mikroskope, so bemerkt man keine Spur von Kügelchen darin. In diesem klaren Serum entsteht nun innerhalb einiger Minuten ein wasserhelles Coagulum, so klar und durchsichtig, dass man es nach seiner Bildung nicht einmal bemerkt, wenn man es nicht mit einer Nadel aus der Flüssigkeit hervorzieht. Nach und nach verdichtet es sich und wird weisslich fadenartig, es sieht dann gerade so aus, wie das Coagulum der menschlichen Lymphe in meinen Beobachtungen. Auf diese Art erhält man den Faserstoff von Blut in reinsten Zustand, wie er bisher nicht dargestellt werden konnte.

De vraag hoe de omzetting van fibrinogeen tot fibrine plaatsvindt, laat Müller onbeantwoord.

De opvatting van Everard Home, 1818 was, dat er bij de bloedstolling zowel chemische als morphologische veranderingen plaats vinden. Naar zijn opvatting bestaan de rode bloedlichamen uit een fibrinekern met een gekleurd omhulsel. Bij het uitstromende bloed komt de kern vrij. De vrije kernen zouden dan het stolsel vormen. Dergelijke voorstellingen van de bloedstolling blijven de gehele negentiende eeuw opgeld doen, zelfs tot George Hayem (1889) die het vrijkomen van fibrinogeen

uit erythrocyten aanneemt en Bürker 1904 die dēze functie aan de thrombocyten toeschrijft. Hij ging uit van het bovengenoemde artikel van Bizzozero (1882) waarin deze o.a. zegt: *Nun ergab die mikroskopische Untersuchung auch hier in allen Fällen, dass so lange das Blut im Gefässe flüssig bleibt, die Blutplättchen ihre normale Form bewahren.*

En verder: *Der Grundversuch zum Beweise der gerinnungserzeugenden Thätigkeit der Blutplättchen besteht im Folgenden: Man schlägt eine Minute lang einige Tropfen frisch aus der Ader gelassenen Hundenblutes mit vier Zwirnfäden von circa 1 cm Länge; alsdann zieht man die Fäden aus dem Blute aus, wäscht sie, indem man sie rasch und wiederholt in zwei mit 0.75 procentiger Kochsalzlösung gefüllte Uhrgläschen taucht, und bringt sie darauf in eines der Röhrchen mit proplastischer Flüssigkeit. Untersucht man jetzt einen der Zwirnfäden unter dem Mikroskope, so findet man ihn von dicken Schichten Blutplättchen nebst einer gewissen Anzahl weisser und rother Blutkörperchen, die durch das Waschen nicht abgespült werden.*

⁴ Over de samenstelling hiervan laten we Bizzozero (1882) zelf aan het woord op pag. 317 van zijn artikel lezen we:

Da verfiel ich auf den Gedanke, direct den Einfluss der Blutplättchen auf eine proplastische Flüssigkeit zu prüfen, d.h. auf eine Flüssigkeit, welche wohl die beide Faserstoffgeneratoren (fibrinogen und fibrinoplastische Substanz), aber kein Gerinnungsferment enthielte, so dass Sie nur auf Zusatz von solchem zu gerinnen im Stande wäre.

Die propalistische Flüssigkeit, der ich mich bei allen meinen diesbezüglichen Versuchen bediente, bereitete ich nach den Vorschriften von A. Schmidt (1872). Ich nahm nemlich an einem kalten Februartage 1 Theil 28 procentiger lösung schwefelsauer Magnesia und fing darin 3 Theile Pferdeblut auf, das in breiten Strahle aus einer geöffneten Halsvene spritzte, Während das Blut in die Lösung floss, rührte ich das Gemenge fortwährend mit einem Glasstäbchen um. Alsdann liess ich die Flüssigkeit bei einer Temperatur von wenig über 0° ruhig stehen. Nach 24 Stunden hatte sie sich in zwei Schichten geschieden eine untere dunkler welche die rothen Blutkörperchen enthielt und eine obere durchsichtige, durch Hämoglobin leicht roth gefärbte Schicht. Ich hob nun voorsichtig mittelst eines Hebers den durchsichtigen Theil ab und filtrite ihn bei 0°. Das Filtrat stellte die proplastische Flüssigkeit dar.

konnten, überzogen. Nach 12 bis 14 Stunden seit dem eintauchen der Fäden in die proplastische Flüssigkeit⁴ hat sich bereits in derselben ein ansehnliches Faserstoffgerinsel gebildet, das bald nur die Fäden überzieht und mit einander verklebt, bald auch eine Schicht von 1 mm Dicke und darüber am Boden des Probierröhrchen bildet, bald endlich (und das kommt oft vor) die ganze Flüssigkeitssäule einnimmt. Sind die Blutplättchen an den Fäden zahlreich, so erfolgt die Gerinnung rascher und ergiebiger.

Wij moeten dus tot de conclusie komen dat de verhouding van de bijdrage van het plasma en van de vormbestanddelen van het bloed aan de bloedstolling de gehele negentiende eeuw niet geheel is opgehelderd. Is het echter omstreeks 1800 nog een vrij duister twistpunt, omstreeks 1900 is de grote meerderheid van de onderzoekers het erover eens dat fibrinogeen opgelost in het bloed voorkomt, en dat thrombine en prothrombine oplosbare stoffen zijn die mogelijk wel uit het bloed of weefselcellen afkomstig zijn, maar die in opgeloste toestand werkzaam zijn.

Met name het feit dat de invloedrijke Virchow de mening was toegedaan dat een voorstadium van de "vezelstof" in plasma was opgelost, heeft er veel toe bijgedragen dat de correcte visie gemeengoed werd. Virchow is ook degene geweest die de naam *fibrinogeen* heeft voorgesteld.

1c Fibrine of fibrinogeen?

Omstreeks 1845 dacht men algemeen dat de stollingsstof "spontaan" in vaste toestand kon overgaan, d.w.z. daartoe aangezet door stilstand, afkoeling, luchtcontact etc., zoals in eerdere paragrafen omschreven.

Virchow (1862) veronderstelde dat de stollingsstof (fibrine dus) niet vloeibaar in het bloed kon voorkomen, doch daarin als een andere stof met geheel verschillende eigenschappen aanwezig zou zijn. Hij gaf in 1847 aan deze stof de naam fibrinogeen. Argumenten voor deze naamgeving hebben wij in geen van zijn vele artikelen kunnen vinden. Wel zegt hij in zijn publicatie "Zur pathologischen Physiologie des Blutes" in het door hem met B. Reinhardt opgerichte Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, Bd 1 (1847) op pag. 581: *Wir kommen also hier zu dem wahrscheinlichen Resultat, dass in dem Exsudat nicht ein besonderer, qualitativ verschiedener Faserstoff existiert, der sich von anderem durch seine späte Gerinnungszeit unterscheidet, sondern dass darin eine Substanz sich befindet, die unter der Einwirkung der atmosphärischen Luft sich in den gerinnungsfähigen Faserstoff umwandelt. Man hat gar keinen Grund dazu, diese Substanz Faserstoff zu nennen; vielmehr, wollte man sie benennen, so könnte man sie höchstens F i b r i n o g e e n taufen.* Denis trachtte in 1856 door uitzouten uit plasma, als eerste, het fibrinogeen van Virchow zuiver te verkrijgen. Hij maakte op deze wijze een neerslag van eiwit, dat na oplossen weer spontaan stolde. Het principe van deze methode, waarbij hij dus door uitzouten een fractionering van de stollingseiwitten verkreeg, hetgeen voor de ontwikkeling van het stollingsonderzoek belangrijk genoemd mag worden, schijnt te dien tijde in de vergetelheid te zijn geraakt, weer één van de vele voorbeelden van de slechte communicatie die de verschillende onderzoekers op dit gebied met elkaar hadden.

Voor al in het begin van zijn loopbaan achtte Virchow (1847) het contact met de lucht nog van groot belang voor het op gang brengen van het stollingsgebeuren. Een duidelijke voorstelling van het mechanisme heeft hij niet. Zijn zienswijze in deze berust hoofdzakelijk op praktische overwegingen. Na te hebben gezien dat het stolsel uit fibrine bestaat, (Die durch die Gerinnung gewonnene Substanz zeigt alle Eigenthümlichkeiten des gewöhnlichen Faserstoffs) bespreekt hij een paar mogelijkheden waardoor stolling kan zijn opgetreden, doch verwerpt deze weer direct. Verder schrijft hij: *Es bleibt also nur übrig, dass die niedrigere Temperatur oder die Einwirkung des Luftsauerstoffs angezogen wird. Gegen die erstere lässt sich aber dasselbe sagen, was gegen die blosse Aufhebung hindernder Momente schon angeführt ist; die zweite wird dadurch nicht abgewiesen, dass Flüssigkeit die 2 Tage nach der Entlerung in ein hermetisch verschlossenes Gefäss gethan wurde, doch gerann, denn sie war schon 2 Tage lang der Einwirkung der Luft ausgesetzt gewesen. Diese Annahme wird insbesondere durch Beobachtungen unterstützt, u.s.w.*

In Engeland was het Joseph Lister 1863 die aan deze opvattingen een einde maakte, door met eenvoudige experimenten te bewijzen dat het opnemen of ontwijken van welk gas dan ook, geen belangrijke invloed op het stollingsgebeuren uitoefenden.

Nog eerder, in Schotland had Buchanan inmiddels de proeven gedaan die bewezen dat de overgang van fibrinogeen in fibrine een enzymatisch proces was.

Aan deze belangrijke ontdekking wijden wij het volgende hoofdstuk.

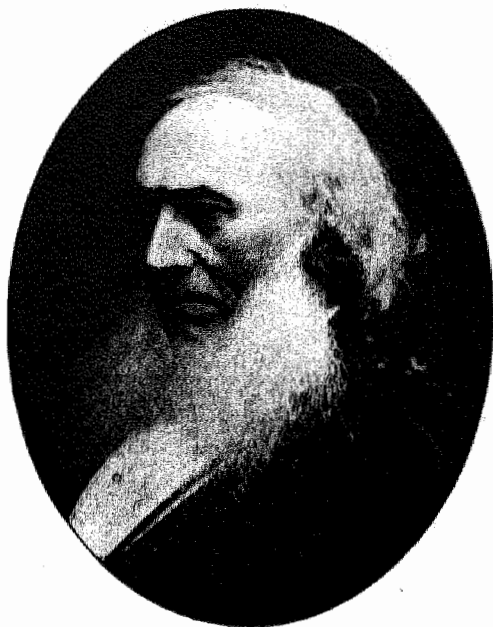
HOOFDSTUK II

ANDREW BUCHANAN EN ZIJN WERK

Ila Het herhalen van historische experimenten

Het werk van Buchanan kan achteraf worden beschouwd als het eerste onderzoek dat duidelijk maakte dat bloedstolling een enzymatisch proces is. Als zodanig wordt het in historische overzichten dan ook terecht beschreven. Toch komt een Schmidt, die enkele decennia na Buchanan dezelfde proeven deed, tot een andere conclusie. Dit leidt onmiddellijk tot de vraag of Buchanan wel tot de juiste conclusie is gekomen op grond van harde experimentele gegevens en, als dat zo is, of Schmidt zich heeft vergist of een interpretatiefout heeft gemaakt. Omgekeerd bestaat de mogelijkheid dat Schmidt nauwkeuriger waarnemingen heeft gedaan dan het kader waarin hij probeerde te interpreteren toeliet. Een gedeelte van de verwarring die de moderne lezer bekruipt bij het lezen van vroeger onderzoek op het gebied van de bloedstolling vindt zijn oorzaak in de dubbele onzekerheid die ontstaat doordat men, met de huidige achtergrondkennis kijkt naar een proef die geconcipteerd is, gerapporteerd wordt en geïnterpreteerd wordt, in een gedachtenwereld die wij wel kunnen navoelen maar waarin wij ons niet meer kunnen verplaatsen.

Zeker, in de vorige eeuw is het geen bon ton veel van de subjectieve invloeden bij deze processen te laten doorklinken in wetenschappelijke publikaties. Toch kregen we de indruk dat de resultaten in belangrijke mate afhankelijk moesten zijn van



Afb. 6: Andrew B. Buchanan (1798-1882)

een bewuste of onbewuste, maar niet op experimentele gronden berustende voorkeur van de onderzoeker.

Om dit warnet na een eeuw, niet nog eens te overdekken met onze eigen interpretatie hebben we geprobeerd sommige van deze oude proeven te herhalen, te reconstrueren. Daarmee wilden we gegevens verzamelen, in moderne termen en trachten te beoordelen wat vroeger werd waargenomen. Daarmee hoopten we dan ook uit te vinden of de gronden waarop de auteurs tot hun conclusie kwamen alleen experimenteel, of mogelijk ook intuïtief of zelfs ongefundeerd waren.

Omdat de proeven van Buchanan beschouwd worden als het begin van het moderne biochemische onderzoek van de bloedstolling willen wij er bijzondere aandacht aan besteden. Niet alleen willen we ze beschrijven en Buchanans interpretatie bespreken, het leek ons interessant genoeg ze te herhalen en uit te breiden met de mogelijkheden van het moderne onderzoek, zodat we niet alleen een indruk krijgen van wat Buchanan zelf heeft gezien, maar ook zijn resultaten in moderne termen kunnen interpreteren. Dit hebben we niet alleen gedaan met de proeven van Buchanan maar ook met twee andere cruciale onderzoekingen die van Arthus en Pagès en die van Pekelharing.

Het herhalen van oude proeven heeft zijn eigen charmes en moeilijkheden. Voor we met de proeven begonnen hebben wij alles wat door de auteur(s) hierover gepubliceerd was gelezen en herlezen. Dit in de eerste plaats om een zuiver beeld te krijgen over de theoretische achtergronden van de betreffende proef in de denkwereld van de auteur maar vooral ook om de door de oorspronkelijke auteurs gevolgde handelingen op exact dezelfde wijze te kunnen herhalen. Hierdoor ontstaat een redelijke mogelijkheid dat we de door ons gevonden uitkomsten met die vroeger gevonden zijn kunnen vergelijken. Wij mogen aannemen dat de graad van zuiverheid der te gebruiken chemicaliën, heden ten dage, door vervolmaking der productiemethoden, groter is dan toen de originele proeven werden gedaan. Al is het ons niet gelukt chemicaliën uit die tijd te vinden, waardoor een vergelijking mogelijk zou worden, verwachten wij van deze zijde geen moeilijkheden, al is het maar omdat plasma zelf zo'n complex mengsel is, dat "gewone" verontreinigingen er van huis uit al in voorkomen. Geheel anders is dit met het verkrijgen van, voor de proeven noodzakelijke niet als chemicaliën gedefinieerde stoffen, de apparaten en de uit te voeren handelingen.

Ten aanzien van bepaalde benodigde stoffen, kan als voorbeeld gelden, het nagaan van de juiste samenstelling en het verkrijgen van huishoudzeep zoals die anno 1890 gemaakt werd, een stof die we voor het herhalen van de proeven van Arthus en Pa-

gès nodig hadden. Met grote waarschijnlijkheid betreft het hier z.g. zachte zeep, naar ons uit kook- en huishoudboeken van die tijd duidelijk werd. Wat betreft de te gebruiken apparatuur en uit te voeren handelingen wijzen wij hier alleen op het verschil in de handelwijze van bloedafnemen zoals dit vroeger en heden ten dage geschiedt. De huidige "ideale" venapunctie was onbekend, de venen werden met een lancet geopend. Verder blijken er nog wel eens verrassingen op te treden tijdens het herhalen van de proeven zoals later in dit hoofdstuk zal blijken als we stuiten op hydrocele vloeistof waarin fibrinogeen helemaal niet voorkomt, terwijl uit geen enkele publicatie van Buchanan blijkt dat hij heeft waargenomen dat er exudaten bestaan, waarin geen, of slechts sporen fibrinogeen voorkomen. Dit soort moeilijkheden gaat soms zover dat het herhalen van de proeven van een meer "filosofisch" aangelegd onderzoeker als Alexander Schmidt, (die we later nog uitgebreid zullen tegenkomen) welhaast geheel onmogelijk wordt.

Andrew Buchanans werk

Nu echter eerst terug naar Buchanan:

Buchanan, die de Schotse nationaliteit bezat, leefde van 1798-1882 in Glasgow. In deze stad heeft hij ook zijn belangrijke onderzoeken verricht en wel in de jaren 1820-1850. Hij was verbonden aan het Glasgow Royal Infirmary waar hij begon te experimenteren met de werking van farmaca op het menselijk lichaam. Daarbij mengde hij verschillende stoffen met bloed en vond interessante en onverwachte resultaten, die de aanleiding waren voor zijn latere experimenten. De publicaties over zijn bijdragen tot de kennis van de hemostase, verschenen in "The London Medical Gazette" in de jaren 1836-1845. In zijn eerste proeven liet hij bloed stollen, daarna filtreerde hij het door linnen en voegde van het filtraat iets aan een sereus exudaat toe. Dit mengsel liet hij een nacht staan. De volgende och-

operation of being able to reduce the hernia, and was prompted to persist in the attempt for a considerable time, more particularly as I was able readily to pass the point of my fore-finger through both the external and internal rings. I could not, however, succeed, and although I considered the patient as labouring rather under the symptoms of an obstructed than a strangulated hernia, I still recommended him to submit to an operation. Before I operated I expressed the opinion, that I should find the internal ring so large as to render the use of the director quite unnecessary, or the division of the fascia, and that the cause of the insuperable difficulty of returning the intestine would be found to be the quantity of protruded intestine. I also prognosticated that I should be obliged to open the hernial sac from the same cause. I performed the operation in the usual manner, and divided the stricture external to the sac very freely, but still could not return the contents of the sac, as I had foretold. I therefore proceeded to open the peritoneal covering and exposed a large portion of intestine as big as a cocoa-nut, and looking very like the cæcum, all being of opinion that it was large intestine. I attempted to return it into the abdomen, but after several efforts was foiled. I therefore enlarged the opening, and ultimately succeeded; although perhaps there might justly have been some difference of opinion of the propriety of so doing, in consequence of the condition of the bowel, there being an adhesion on one part of the intestine, as if the peritoneal coat had given way, and ecchymosis surrounding and filling up the spot, and at another part there was a projection like the end of the finger of a glove, a kind of diverticulum, as if the two internal coats of the intestine had given way, and the peritoneal coat projected by some fluid or gas; both these conditions were probably the effects of the force employed by the taxis, or at any rate I thought the ecchymosis must have been so produced. I considered, however, that the intestine would stand a much better chance of restoration if replaced into its natural cavity, than if left in the scrotum, and therefore determined on doing so. I should mention that there was either fluid or omentum in the sac, which rendered the intestine much more likely to be injured in the attempt to return it. Mr. Cook and Mr. Hilton, who were present at the operation, both agreed with me in the anomalous appearance of the contents of the sac. Cæcum, sigmoid flexure of the colon, and even bladder, were conjectured; but there can be no doubt that large intestine was the part protruded.

Original Communications.

ON THE COAGULATION OF THE BLOOD, AND OTHER FIBRINIFEROUS LIQUIDS.

By ANDREW BUCHANAN, M.D.

Professor of the Institutes of Medicine in the
University of Glasgow.*

DR. BUCHANAN showed some specimens of hydrocellic serum, the fibrin of which was coagulated by means of a few fragments of the *washed clot* of blood added to it some time before. The coagulated masses were transparent and tremulous, like calf-foot jelly, and so firm as to admit of being inverted on a plane surface without altering their shape. Dr. Buchanan made the following observations in explanation of the phenomenon.

The experiment exhibited to the Society, and the analogous experiments mentioned below, seem to me important, as serving to rectify some prevailing opinions as to the essential properties of fibrin, and the part which it plays in the coagulation of the blood, and certain other physiological processes. They are still farther interesting to me, as enabling me to correct some erroneous views of the constitution of the blood which I entertained, and which having been made public in the first volume of the "Proceedings of the Society," I feel it a duty to rectify.

The opinions commonly entertained by physiologists and chemists, to which allusion has just been made, are, that fibrin has a spontaneous tendency to coagulate; that this spontaneous coagulability is a characteristic property of fibrin, by which it is distinguished from albumen and casein; and that the coagulation of the blood, and of various other animal fluids, depends on the spontaneous coagulation of the fibrin which they contain. My experiments, on the other hand, show, that fibrin has not the least tendency to deposit itself spontaneously in the form of a coagulum; that, like albumen and casein, fibrin only coagulates under the influence of suitable reagents; and that

* Proceedings of Glasgow Phil. Soc. 19th Feb. 1845. Communicated by the author.

tend had zich hierin een nieuw stolsel gevormd. Toenmaals besefte hij het grote belang van dit experiment niet. Toch had hij hiermede reeds in feite aangetoond, dat thrombine het fibrinogeen in fibrine verandert. Althans een eenvoudiger hypothese kan zijn proeven niet verklaren.

Het exudaat dat hij voor zijn stollingsproeven uitkoos was hydrocele-vloeistof, omdat deze bij een relatief gezond mens ontstond. Andere exudaten werden alleen maar bij ernstig zieken aangetroffen en hij dacht dat toepassing hiervan zijn onderzoek alleen maar ingewikkelder zou maken. Toch, al is de hydrocele-vloeistof het belangrijkste geweest voor het bloedstollingsonderzoek, heeft Buchanan ook met andere lichaamsvloeistoffen ge-experimenteerd.

Eigenlijk is zijn stollingsonderzoek een onderdeel van een meer uitgebreid opgezet werkplan waarin hij probeerde tot een begrip te komen van de functie en onderlinge samenhang van allerlei vochten die in het lichaam voorkomen.

Ten tijde van Buchanan dacht men dat de sereuse exudaten dezelfde samenstelling hadden als serum. Buchanan heeft bewezen dat dit niet zo is, althans dat er sereuse exudaten zijn waarbij dat niet het geval is.

In eerste instantie dacht hij dat het de "colouring matter" van het bloed was, die de stolling veroorzaakte. Hij scheidde hiertoe bij gestold bloed het serum van het stolsel zo, dat het geheel vrij was van bloedcellen en dus helder licht geel. Als hij nu hydrocele-vloeistof toevoegde, vond toch stolling plaats. Hiermede bewees hij dat het niet de "colouring matter" was die het bloed deed stollen.

Hierna bestudeerde hij verschillende lichaamsvloeistoffen, om te weten in welke eigenschappen ze verschilden zowel in algemeen chemisch opzicht als in stollingfysiologisch gedrag. Hij vond het verschil vooral in hun gehalte aan "albumine". Tegenwoordig zouden we zeggen totaal eiwit. Het meeste albumine bevatten de pleurale, scrotale, peritoneale en pericardiale vloeistoffen. Dan volgde de intracellulaire weefselvloeistof. Het derde type was de cerebrosпинаalvloeistof en ten slotte vormde de vloeistof bij blaren het vierde type. Bij het bepalen van s.g. en stolvermo-

gen bij verhitting, beide een maat voor het eiwitgehalte, vond hij verschillen tussen transsudaten en exudaten. Hydrocele-vloeistof en serum hadden hetzelfde s.g. en stolden bij verhitting, terwijl pleuraalvloeistof, die hij verkreeg van een patiënt die aan pleuritis was gestorven, een s.g. bezat, ongeveer gelijk aan dat van water en niet stold bij verhitting. Ook stold het niet als ze met peritoneaal vloeistof of serum gemengd werden. Cerebrospinaal-vloeistof, vrij van bloedcellen, heeft een laag soortelijk gewicht, stolt niet bij verwarming, doch verandert van kleurloos naar o-paalkleurig.

Vloeistof uit blaren geleek op hydrocele-vloeistof in soortelijk gewicht en vermogen om bij verhitting te stollen, maar verschild er van door niet te stollen als het met serum werd vermengd. Daarom dacht Buchanan dat het misschien een soort serum was dat uittrad bij verwonde vaten.

Deze gedachte werd bevestigd door het feit, dat als hij vloeistof uit blaren met hydrocele-vloeistof mengde, het geheel ging stollen.

Hij verklaarde het stolsel dat op een verwond oppervlak ontstaat door te veronderstellen dat er een tweede type vloeistof is, die met vloeistof uit blaren stolling veroorzaakt. (Beiden kwamen dóór de beschadigde huid).

Op basis van eerdere bloedstollingsexperimenten en onderzoek van lichaamsvloeistoffen ontwikkelde hij een beeld over de functie van het lymphatische systeem en zijn betrekking tot deze vloeistoffen.

In de eerste plaats weerlegde hij het dwaabegrip van Magendie c.s., dat sereuse afscheidingen en vet door hun fysische eigenschappen van grote waarde voor de lichaamseconomie zouden zijn. De belangrijkste functie van lichaamsvloeistoffen en vetten zou nl. zijn om ingewanden, spieren enz. te "smeren".

Buchanan was het hiermede niet direct oneens, maar hij beweerde als eerste dat de lichaamsvloeistoffen in lichaamsholten en tussen de weefsels, niet ter plaatse bleven maar circuleerden en doorlopend in de bloedstroom werden opgenomen en weer afgescheiden, waarbij transport van cellen en stoffen zo goed als stolling tot de functies behoorden.

Buchanan ontwikkelde verschillende theorieën over de circulatie van de lichaamsvloeistoffen. De eerste was dat zulke vloeistoffen weer werden opgenomen door de lymphvaten. Toen hij deze veronderstelling uitwerkte, stond deze tegenover die van Magendie c.s. die meende dat resorptie door de aderen plaats vond omdat ze niet in staat waren te laten zien dat de resorptie van vloeistoffen uit de peritoneaalruimte of van maag en darmen door de lymphvaten geresorbeerd werden.

Buchanans tweede veronderstelling was, dat er een verbinding was tussen de arteriën en de lymphvaten waardoor een deel van het bloed in de lymphvaten kon komen. Ook vond hij het waarschijnlijker dat er een directe dan een indirecte verbinding bestond.

Zijn derde veronderstelling was dat zowel de “membranous” als de “sanguineous” vloeistof in het lymphvatensysteem kwamen, waar ze in de lymphvaten gemengd zouden worden om de lymfe te vormen. Hij wist dat “membranous” en “sanguineous” serum niet stolden, maar een mengsel van beide wel en hij concludeerde dat lymphvloeistof die spontaan stold een mengsel van beiden was.

Ook merkte hij op dat het lymphatisch systeem zeer geschikt was om twee vloeistoffen te mengen, omdat het een complex netwerk van vaten heeft. In 1845, toen hij Professor of the Institutes of Medicine aan de Universiteit van Glasgow was, werd een lezing van hem door de Glasgow Philosophical Society in The London Medical Gazette gepubliceerd.

Hierin vertelde hij over vroegere experimenten die hij gedaan had, maar in plaats van bloed door een linnen lap te filtreren, verkreeg hij het actieve stollingsprincipe door het stolsel uit te wassen. Het grote belang van deze experimenten ligt, behalve in de waarnemingen die hij daarbij deed, vooral in de uitleg die hij eraan gaf en de conclusies die hij eruit trok.

Toenmaals dacht men dat bloed en andere lichaamsvloeistoffen die spontaan stolden, dit deden omdat ze fibrine bevatten in een labiele, door de omstandigheden binnen de bloedvaten oplosbaar gehouden vorm.

Buchanan was het hiermede niet eens en beweerde dat de stol-

ling niet alleen plaatsvond omdat de vloeistof fibrine bevatte, maar dat er bij de stolling stoffen aanwezig waren die het "fibrine" activeerden. Als hydrocele vloeistof voorzichtig werd afgenomen, zonder het met bloed te vermengen, stelde dit niet spontaan. Anderzijds zag hij dat als een weinig bloed zich met hydrocele vloeistof vermengde, er wel spontaan stolling optrad. Evenals de stof uit het stolsel, de stolling van de hydrocele vloeistof veroorzaakte, zou ook het stremsel werken om melk te doen stollen. In dit verband refereerde hij aan het werk van Anderson (1844), die eveneens hierover experimenteerde, maar die de twee vloeistoffen eerst filtreerde, waarbij hij ook na filtratie stolling zag. Hij bewees hiermede dat de stof die op het "fibrine" inwerkte, zowel als het "fibrine" zelf, in opgeloste toestand aanwezig waren. Er worden ook andere weefseltypen gebruikt om hydrocele vloeistof of gefiltreerd bloed te laten stollen, zoals kalfsvlees, vis, huid en slijmvlies.

Tegenwoordig weten we dat hij weefsels toepaste waarin weefselthromboplastine voorkomt. Deze proeven en hun resultaten kunnen ons ook heden nog in verwarring brengen, ofschoon we wel beschikken over een kader waarbinnen de correcte oplossing gevonden wordt. Enerzijds stolt hydrocele vloeistof (een fibrinogeenoplossing?) doordat men er een stolsel of serum (sporen thrombine) aan toevoegt. Anderzijds bestaat de mogelijkheid dat thromboplastineachtige stoffen voor de stolling verantwoordelijk zijn, omdat, zoals we later zullen zien, er wel degelijk stollingsfactoren in hydrocele vloeistof aanwezig kunnen zijn. Buchanans belangrijkste conclusie is dat:

- a. "Liquor sanguinis" (= plasma) van serum verschilt omdat het eerste wel "fibrine" bevat en het tweede niet.
- b. Fibrinestolsels ontstaan doordat er in stollend bloed een ferment is dat de stolling aanzet zoals het lebferment de melk moet stremmen.

Beide zijn ongetwijfeld hoekstenen voor ons begrip over de bloedstolling en bovendien, zoals we straks zullen zien, hun tijd ver vooruit. Zij volgen echter beslist niet uit proeven die eenduidig te interpreteren zijn, en zijn verder ingebed in een grotere theorie die zowel juiste maar ook onjuiste gegevens bevat. Dit

maakt dat men, ofschoon men in alle eerlijkheid Buchanan *kan* beschouwen als de vader van de enzymatische theorie van de bloedstolling, toch blijft twifelen bij zo'n toekenning.

Zelf gebruikt hij niet de termen ferment of katalysen behalve één maal in de "Remarks" bij zijn artikel uit 1845, maar zijn analogie met het stremmen van melk laat geen twijfel aan zijn juist inzicht in de aard van deze interactie.

Meer twijfel ontstaat als men zich afvraagt of de gronden waarop tot die analogie wordt besloten wel zo vast zijn. Al uit zijn eigen beschrijving kan men nu niet meer besluiten of hij de thrombinewerking op fibrinogeen heeft beschreven of de invloed van de thromboplastine en/of phospholipiden op de vorming van thrombine. Tekenend is b.v. dat hij beschrijft hoe hersenweefsel een veel groter stollingsbevorderend effect heeft dan andere weefsels, hetgeen sterk in de richting van thromboplastine wijst. Ook zien wij dat als Alexander Schmidt na 1860 onafhankelijk van Buchanan praktisch precies dezelfde proeven uitvoert hij tot radicaal andere conclusies komt: nl. dat de (witte) bloedcellen aanleiding geven tot de vorming van het stolsel in hydrocele vloeistof.

Deze onzekerheid is waarschijnlijk geen andere dan de fundamentele onzekerheid die overblijft bij ieder historisch onderzoek. Toch bestuderen we een recent verleden, kunnen we ons nog gemakkelijk verplaatsen in de gedachtenwereld van de onderzoeker en handelt hun onderzoek over een globaal onderwerp waarvan we nu alle vragen die ooit bij hen opkwamen in detail kunnen beantwoorden.

c. Wat heeft Buchanan waargenomen?

Om iets verder te komen bij het oplossen van de vraag wat Buchanan nu gezien heeft en hoe zijn interpretatie samenhang met en afhang van zijn waarnemingen hebben wij zijn proeven gereconstrueerd en er het nodige modern onderzoek aan toegevoegd.

Wij namen bloed af bij een pony door incisie in de vena jugularis met een driekantig mesje, zoals dat ten tijde van Buchanan gebruikt werd, verdunden het, lieten het stollen en filtreerden het door een linnen doek, juist zoals door Buchanan beschreven werd.

Het filtraat had de kenmerkende eigenschappen van verdund serum, het bevatte geen fibrinogeen of factor V ($< \frac{1}{2}\%$) 1 à 2% prothrombine en 20 à 30% van de factoren VII en X. Het coagulum bewaarden wij, zoals Buchanan ook deed onder 70% ethanol. Hiervan moest volgens de beschrijving een stukje aan hydrocele vloeistof worden toegevoegd om dan stolling waar te nemen. Rond 1840 toen Buchanan zijn proeven nam, werden patiënten met een hydrocele altijd gepuncteerd, d.w.z. de vloeistof werd d.m.v. een dun buisje afgetapt. Heden wordt een hydrocele geopereerd, zodat we de vloeistof alleen via een chirurg die de operatie uitvoert of een meestal oudere huisarts, die nog de klassieke therapie toepast, kunnen betrekken. Hierdoor is de hydrocele vloeistof een heden ten dage vrij zelden voorkomende vloeistof. Toch konden we een aantal monsters bemachtigen.

Het was merkwaardig om te zien dat bij het eerste monster hydrocele vloeistof noch met het serum, noch met het coagulum enige vorm van stolling optrad, terwijl een fibrinogeenoplossing wel stolde door toevoeging van coagulum. Bij analyse bleek dat de hydrocele vloeistof die wij als eerste ontvingen geen aantoonbare hoeveelheden fibrinogeen bevatte! Uit Buchanans publicaties blijkt nergens dat hydrocele vloeistof ook wel eens zonder fibrinogeen zou kunnen voorkomen.

Na enig speurwerk in o.a. Pflüger's Archiv vonden wij in band 18 (1878) in een artikel van Olaf Hammarsten "Ueber das Paraglobulin" pag. 38-116 op pag. 84, waar hij in zijn Versuch X o.a. schrijft:

Das Paraglobin wurde aus einer Hydroceleflüssigkeit, welche nur Spuren von Fibrinogen enthielt, dargestellt u.s.w. en op pag. 85 in Versuch XI o.a.: Das aus einer sehr Fibrinogenarmen Hydroceleflüssigkeit dargestellte Paraglobulin wurde u.s.w. en bij dezelfde proef verder: in keiner der Proben a, b und c, trat im Laufe von 60 Stunden ein Gerinsel oder irgend ein Niederschlag

auf.

Hieruit blijkt dat er ook in de vorige eeuw al hydrocelevloeistof voorkomt die practisch geen fibrinogeen bevat. Dit was voor ons aanleiding om alle monsters hydrocelevloeistof waarop wij de hand konden leggen te analyseren. (zie Tabel I.)

Tabel I

De stollingsfactorenconcentraties in hydrocelevloeistof.

	No	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Conc.										
Fibrinogeen		1	5	150	125	7	200	105	50	1
Prothrombine		7%	0,1%	12%	12%	1%	5%	0,1%	0,1%	3%
Factor V		01%	0,8%	0,8%	0,1%	0,1%	1%	0,1%	0,1%	0,6%
Factor VII		4%	5%	2%	60%	1%	6%	0,1%	0,1%	2%
Factor X		1%	0,1%	7%	2%	0,1%	3%	1%	0,1%	0,1%

De factoren werden bepaald met de op het Biomedisch Lab. van R.L. gebruikelijke methoden (zie b.v. Het Stolboekje 1979, A.D.Muller e.d.).

Doordat verschillende van de monsters ongekoeld vanuit Leiden en Utrecht werden opgestuurd, kan er niet voor worden ingestaan dat de getallen de ware gehalten bevatten. Ze duiden echter zeker wel een ondergrens aan. Sommige van de hydrocelevloeistoffen (nrs. 4 en 7) bevatten zoveel stollingsfactoren, dat toevoegen van fosfolipiden ze moet doen stollen. Dat bleek ook

inderdaad het geval. aan 2,5 ml van hydrocelevloeistof nr. 4 werd 0,5 ml fosfolipidesuspensie van 1 mg/ml toegevoegd. Na een uur was een slap stolsel zichtbaar en na 24 uur zag het eruit als door Buchanan beschreven "calf foot jelly", d.w.z. er was stolling opgetreden.

Moeten wij op grond van onze proefresultaten besluiten dat Buchanan nu eens stolling o.i.v. thrombine, dan weer stolling door toevoeging van thromboplastine en/of phospholipiden heeft waargenomen.

Men krijgt uit deze (en andere) ervaringen de indruk, dat zeker daar waar onderzoekers aan het begin staan van de exploratie van een groot en gecompliceerd terrein, hun succes even vaak een kwestie is van het behendig voorbij zien aan de vele gegevens die niet in hun concept passen als aan het vinden van die proeven die hun concept steunen!

HOOFDSTUK III

ALEXANDER SCHMIDT EN ZIJN OPPONENTEN

a. Levensbeschrijving.

Terwijl bekende onderzoekers als Buchanan, Hewson, Hunter, Lister, Malpighi, Muller en Virchow zich slechts een deel van hun leven met het stollingsonderzoek hebben beziggehouden, was het Alexander Schmidt die als eerste zijn gehele leven hieraan wijdde.

Zijn geboortedatum is niet met zekerheid bekend, het is 15 of 27 mei 1831. Ook over de plaats waar hij geboren werd, is men het niet eens, Volgens J. Munk⁵ is hij op het eiland Oesel, dat tot Estland behoorde en in de Oostzee in de bocht van Riga ligt, geboren. De meeste auteurs noemen het eiland Moon, dat tussen Oesel en Estland ligt en eveneens tot Estland behoorde, als zijn geboortegrond. Het is echter zeker dat hij een Balt was. Zijn vader Alexander Schmidt was predikant en dientengevolge superintendant van het eiland Oesel. De jonge Alexander bezocht het gymnasium en ontving in 1850 het diploma, met lof. Hij ging

⁵ J. Munk, Alex Schmidt Deutsche Med. W.schr. 18 (1894) p. 411.

eerst geschiedenis en later geneeskunde studeren aan de "Deutsch-Russische Hochschule zu Dorpat".

Dorpat⁶ in het toenmalige Estland is nu bekend als Tartu in het tegenwoordige Easti (Estonshaja S.S.R.). Het ligt hemelsbreed ongeveer 300 km van Leningrad en Helsinki en 150 km van zowel de Finse golf als de golf van Riga.

Alexander promoveerde bij Prof.Dr. Carl Schmidt (geen familie, zeker niet zijn zoon) in 1858 tot Dr.med. op een proefschrift getiteld, "Ueber eine Doppelmisshatzgeburt vom Schaf mit hinterer bis zum Atlas reichender Spaltung"!

Carl Schmidt, patholoog en chemicus werkte samen met de fysioloog Fr. Bidder over stofwisselvingsvraagstukken en hierdoor ging Alexander zich meer en meer voor de fysiologie en de fysiologische chemie interesseren. Kort na zijn promotie

⁶ Dorpat, Dorpt of Derpt, in de Russische Taal Goeriew, in 't Estlands Tartolen, nu Tartu in Easti was rond 1890 een stad met 30000 inwoners, in het Russische gouvernement Lijfland a.d. Embach. De Hanzestad is zeer oud. In de 13e eeuw werd zij door de Russen veroverd, doch kort daarop kwam zij in het bezit van de grootmeester der Duitse orde. Later werd zij tot de zetel van een bisdom verheven door Herman, bisschop van Uggenussa. Toen de Russen in 1558 Dorpat heroverden, vernietigden zij het bisdom en bleven zij in het bezit der stad tot in 1582 geheel Lijfland aan Polen werd afgestaan.

In 1625 werden de Zweden meester in Dorpat, Gustaaf Adolf stichtte daar in 1632 een hogeschool die in 1655 naar Pernau verlegd werd. In 1704 bemachtigden de Russen Dorpat weer. Het aantal inwoners bedroeg in het begin van de 19e eeuw 3600. De bewoners van het deel van Lijfland waarin Dorpat ligt, stonden vroeger bekend als buitengewoon ruw en aan hun oude afgoden gehecht. Nadat de Zweedse heerschappij over hen had opgehouden, onder welke daar de Christelijke godsdienst zeer was uitgebreid, keerden zij tot hun bosgoden terug en offerden op bepaalde dagen ossen, schapen en zwijnen, althans dat vertellen de Duitse overleveringen, die er aangaande de Lijflandse boeren bestaan en oude Duitse volksgebeden die bewaard zijn gebleven.

De hogeschool waar Schmidt doceerde werd in 1802 door Keizer Alexander gesticht. Daarnaast was er in Schmidt's tijd een museum voor natuurlijke historie en van oudheden, een militaire school en een sterrenwacht. Dorpat was kennelijk het intellectuele centrum van Lijfland.



Afb. 8: Alexander Schmidt (1831-1894)

maakte hij studiereizen naar Wenen, Berlijn, Jena en Tübingen. In Berlijn maakte hij kennis met Virchow en door deze op diens laboratorium met de fysiologie en pathologie van embolie en thrombose, waarvoor hij zich bijzonder ging interesseren. Intussen had hij ook F. Hoppe-Seyler leren kennen die toen hoofd van het chemisch laboratorium van het pathologische instituut in Berlijn was. Hier kreeg Alexander zijn biochemische vorming. Hij werkte er onder Hoppe-Seyler zelf en onder Ludwig en schreef zijn eerste publicatie over de bloedstolling in 1861. Interessant is wat hij in deze publicatie op pag. 687 over het experimenteren zegt: *Alle diese Versuche sind nicht leicht anzustellen sie miszlingen häufig, in jedem Falle verlangen sie viel Geduld und häufige Wiederholung der Beobachtung, um die rechten Augenblicke niet zu versäumen, verbunden mit groszer Vorsicht. Es wäre zu weittläufig, alle Uebelstände und oft sehr kleinlichen, störende Momente, die die Ursache des Miszlingens werden können, hier angeben zu wollen. Wer sich nicht mit vereinzeltten Versuchen begnügt, sondern eine gröszere Reihe derselben anstellt, dem wird es häufig gelingen, oft auch zufällig, das zu sehen, was ich hier beschrieben habe.*

Hier zien wij de onderzoeker in alle eerlijkheid toegeven dat er waarnemingen zijn, die door storingen gemakkelijk worden beïnvloed. Tussen de regels door lezen wij een zekere twijfel over wat er nu "waarneming" en wat er "storing" is m.a.w. we vermoeden dat Schmidt zich vanaf het begin van zijn onderzoekingen op het gebied van de bloedstolling bewust geweest is, dat een subjectieve keuze de theorievorming beïnvloed. Juist zoals wij concludeerden op het eind van het vorige hoofdstuk moet Schmidt hebben gevoeld dat op een dergelijk onoverzichtelijk terrein als de bloedstolling toen was, de tastende vooruitgang in de theorievorming slechts geleid kon worden door de persoonlijke voorkeuren van de pionier die het onderzoek uitvoert.

In 1869 werd Schmidt aan de Universiteit van Dorpat tot professor in de fysiologie benoemd, als opvolger van Bidder. Onder zijn leiding zijn daarna ongeveer vijftig dissertaties over de bloedstolling verschenen. De resultaten van zijn levens-

werk werden in 1892 in een grote monografie samengevat het toentertijd beroemde "Zur Blutlehre". Schmidt verwierf een niet onbelangrijke naam op het gebied van de hematologie, men noemde hem wel de "vader der bloedstolling".

De toenemende kritiek op zijn werk, noodzaakte hem zijn levenswerk, kort voor zijn dood op 22 april 1894, met een vervolg voort te zetten. Het werd na zijn dood door zijn leerlingen voltooid en in 1895 gepubliceerd.

Schmidt wordt ons beschreven als niet alleen een stimulerend leraar, doch ook als een bijzonder prettig mens. Zijn leerlingen stond hij ook voor particuliere zaken, met raad en daad ter zijde.⁷

Hij komt uit zijn werk naar voren als iemand die een brede visie zoekt, die het totaal van bloedstolling en haemostase wil overzien en begrijpen. Iets dat gegeven de stand van kennis in zijn tijd en de achteraf gebleken ingewikkeldheid van de bloedstolling een bijna tragisch, althans een aandoenlijk aspect krijgt. Hij wenst zich niet op te houden met chemisch detailwerk zoals b.v. Hammarsten (zie onder). Het gaat hem om inzicht in de processen die zich bij de stolling afspelen. Hij moet eens gezegd hebben: "als ik een sleutel vindt interesseert het mij niet dat hij van ijzer is, maar ik zoek wel naar het slot waar hij op past".

⁷ De persoon Alexander Schmidt leren we beter kennen uit de "Herinneringen van J. von Uexküll" wiens vader een jeugdvriend van Schmidt was. Zoals von Uexküll zegt heeft hij van Schmidt geleerd "welche Haltung der Forscher im Verkehr mit der Natur einzunehmen hat; bei aller Vertrautheit niemals den Respekt vergessen, der sich dieser grossen Dame gegenüber geziemt".

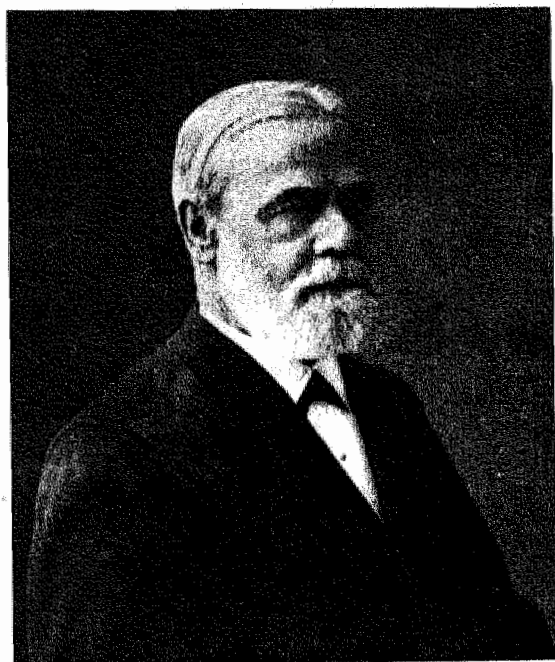
Volgens Uexküll is: "Schmidt der erste gewesen der das Vorhandensein einer Chemischen Organisation im Körper erkannt hat, die der Mechanischen Organisation gleichberechtigt zur Seite tritt". en ook: "Alles was Schmidt sagte, trug das originelle Gepräge seiner starken und Liebenswürdigen Persönlichkeit; Wenn er erzählte, gewannen die Dinge von den er sprach, eine Goldbraune Tönung wie auf alten Gemälden und wurden dadurch interessant und sympatisch....." Elders zegt hij: "Witz und Humor waren bei Schmidts Familie zu Hause; Den Kulinarischen Genüsse waren Sie zugeneigt. Ein Wunsch-

Weinig kon hij vermoeden hoeveel chemisch detailwerk nodig zou zijn voordat het proces van de bloedstolling enigermate bekend zou zijn. Zijn visie en experimenten deden het onderzoek na 1860 veel goed. Een gevolg van zijn attitude was echter dat hij nog al gemakkelijk tot niet strikt verantwoorde conclusies kwam. Hierdoor moest hij zijn theorieën regelmatig herroepen. Dit kostte hem soms erg veel moeite en het leidde op den duur tot isolering van hem en zijn school en, wat erger was, ook tot onderschatting van zijn wetenschappelijke verdiensten. Terzijde zij opgemerkt dat we hier een merkwaardig parallel zien met een groot modern onderzoeker; Walter Seegers (geb. 1911). Ook hij weidde zijn gehele leven aan de bloedstolling, deed honderden publicaties het licht zien, met veel verrassende experimenten, die achteraf bijna altijd juist bleken te zijn. Zijn interpretatie en theorievorming waren echter, net als bij Schmidt, tegelijkertijd te generaliserend en te ver gezocht, zodat ook hij en zijn school in een geïsoleerde positie raakten.

De belangrijkste opponent van Schmidt was wel Olaf Hamnersten, die aan de universiteit van Uppsala werkte. Hij werd op 21 Aug. 1841 geboren en overleed in 1932. In 1883 werd hij professor in de medische en fysiologische chemie. Hij publiceerde veel over biochemie en de bloedstolling, in het bijzonder over fibrinogeen. Zijn polemieken met Alexander Schmidt geven een goede indruk van de onzakelijke en onvriendelijke toon waarop toen ter tijd de wetenschappelijke discussie vaak

traum von ihm war es, auf einer Insel der Südsee zu landen, die eine Austernbank besasz. Er wollte dort im Schatten eines Zitronenbaumes sich von Austern ernähren, in die er ein wenig Zitronensaft träufelte, und sich am Anblick der Sonne und des Meeres erfreuen. Die Auster spielte in seinem Leben eine besondere Rolle. Jedesmal, wenn in Dorpat die ersten Austern eintrafen, zog er mit der ganzen Familie zu einem solemnem Austernessen in das Restaurant: "Ich tue das, sagte er, aus moralischen Gründen. Alles in der Welt is relativ. Niemand kan entscheiden, was in diesem Leben wirklich gut oder schlecht ist. Da ist es sehr schwierig, der Jugend den richtigen Halt zu geben. Deshalb führe ich meine Familie hierher. Denn eines ist sicher; die Auster ist gut".

gevoerd werd. Schrijft hij in 1875: *Die Versuche und Beobachtungen von Alex. Schmidt stimmen mit der in dem vorigen Paragraphen ausgesprochenen Ansicht gut überein*: twee jaar later in 1877 zegt hij: *und in der That kann man auch gegenwärtig mit Recht einwenden, dass ein Uebergehen des Paraglobulins in den Faserstoff, trotz der Behauptungen Schmidt's, noch nie bewiesen wurde.*



Afb. 9: Olof Hammarsten (1841-1932)

En verder: *Wegen der Wichtigkeit des Gegenstandes habe ich meine Untersuchungen fortgesetzt, und da sie nun gewissermassen zu einem Abschlusse gekommen sind, beabsichtige ich auch, sie bald in diesem Archive unter Hinweisung auf meine frühere Abhandlungen zu veröffentlichen. Dies ist mir aber nunmehr nicht möglich, weil mittlerweile von Alex. Schmidt in diesem Archive einige Bemerkungen zu meiner Abhandlung veröffentlicht worden sind. In diesen Bemerkungen berichtet er nämlich über meine Versuche und die Art meiner Beweisführung in einer unvollständigen oder unrichtigen Weise, die jedenfalls diejenigen Leser, welche meine schwerzugängliche Abhandlung nur durch Referate kennen, irre führen könnte. Unter diesen Umständen kann ich nicht mit nur einer Hinweisung auf meine frühere Abhandlung mich begnügen, und da meine neuen Untersuchungen als Fortsetzung der früheren anzusehen sind, muss ich vielmehr, bevor ich zur Darlegung der neugewonnenen Versuchsergebnissen gehe, etwas näher auf die Bemerkungen Schmidt's eingehen, damit es dem Leser möglich werde meine Stellung zu der Gerinnungsfase richtig zu beurteilen.*

Deze toon, die men nu soms nog in ingezonden brieven in wetenschappelijke tijdschriften tegenkomt, "buiten verantwoordelijkheid van de redactie" wordt tegenwoordig uit artikelen waarschijnlijk door het tegenwoordig algemeen toegepaste referentsysteem en door ingrijpen van de redactie, geweerd. Dat zal in de vorige eeuw minder het geval geweest zijn, getuige de overgeleverde uitspraak van Virchow.

"In meiner Zeitschrift kann sich jeder blamieren wie er will".

b. Schmidt's inzichten over de bloedstolling

Alexander Schmidt is hoewel een omstreden, toch zeker de centrale figuur, in het bloedstollingsonderzoek van de twede helft van de vorige eeuw. Om de verdiensten van Pekelharing in relief te zetten kunnen ze niet beter geschetst worden dan tegen de achtergronden van het werk van Schmidt. De theo-

Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung.

Von

Dr. ALEX. SCHMIDT zu Dorpat.

So zahlreich die Untersuchungen sind, die man zur Beantwortung der uralten Frage nach Ursache und Wesen der Gerinnungsvorgänge angestellt hat, so wenig sichere Erfolge haben sie der Wissenschaft zu liefern vermocht. Es fehlt zwar nicht an Theorien der verschiedensten Art, aber keine von ihnen hat sich einer allgemeinen Anerkennung und Annahme zu erfreuen gehabt, weil es keiner einzigen möglich gewesen ist, sich, wenigstens die Hauptpunkte anlangend, über das Niveau der Hypothese zu erheben und das zahllose Heer der sich gegen sie erhebenden Widersprüche zu zerstreuen. In neuerer Zeit ist es zwar Brücke gelungen, wichtige einschlägige Thatsachen zu constatiren, aber dieselben beziehen sich nur auf die negative Seite der Frage; wir erfahren durch sie, was die Gerinnung innerhalb des Körpers behindert, ohne freilich von der Natur der hemmenden Kräfte eine Ahnung zu besitzen, aber wir erfahren nicht, wodurch sie ausserhalb des Körpers bewirkt wird. Hier sich bei der Anschauung beruhigen, dem präexistirenden Faserstoff inhärente nun einmal als ursprüngliche Eigenschaft die Fähigkeit und das Bestreben aus dem flüssigen Aggregatzustande spontan in den festen überzugehen, liess sich neuen Hypothesen in die Arme werfen. Es blieb immer des Versuches werth, zu ermitteln, ob die Frage nicht auch ihre positive Seite hat, ob es nicht ausserhalb des Faserstoffes ein wirksames Princip giebt, das seine Ausscheidung verursacht und wo dasselbe zu suchen ist.

Reichert's u. du Bois-Reymond's Archiv 1861.

36

Afb. 9: Arch. Anat. und Physiol. 1861. Ausg. v. C.B. Reichert und E. du Bois-Reymond.

rieën van Schmidt zijn vaak gecompliceerd en het is erg moeilijk om vanuit ons tegenwoordige standpunt zijn terminologie, juist te verklaren.

Zijn eerste onderzoeken zijn practisch een duplicaat van het werk van Buchanan. Ook Schmidt bestudeert de invloed van bloedcomponenten op de stolling van hydrocele vloeistof. Hij komt tot de conclusie dat de stolling door witte bloedlichaampjes wordt veroorzaakt. De eigenlijke stollingsreactie ziet hij als een "chemische reactie tussen de fibrinogenestof en de fibrinoplastische stof". In het lichaam zou de stolling door ontleding van de fibrinogene en de fibrinoplastische stof, in statu nascendi verhinderd worden, een concept dat ons uit zijn publicaties niet geheel duidelijk tegemoet treedt.

In 1872 vindt Schmidt een derde stof, het fibrineferment. Hij verkreeg dit door extractie met alcohol uit serum. In droge vorm is het stabiel. Na oplossen beïnvloedt het de reactiesnelheid van de bloedstolling en het is bij 37° optimaal actief.

In het licht van hetgeen we nu weten moet het niet onmogelijk geacht worden dat hij op deze wijze inderdaad een geringe hoeveelheid actief thrombine isoleerde maar verder beweerde Schmidt dat aan de fibrinevorming het ontstaan van een oplosbare tussenstof voorafging, die dan door zouten welke zich in het plasma bevonden tot fibrine werd omgezet.

Zoals gezegd vindt Schmidt dat de leucocyten een bijzonder belangrijke rol bij de stolling spelen. Zij zouden als het bloed buiten de vaten treedt, kapot gaan en het fibrineferment en geheel of gedeeltelijk ook de fibrineplastische stof leveren. De grote hoeveelheid "granulen" die hij in een stolsel waarnam werden door hem gezien als afbraakproducten van de leucocyten, nu denken we eerder aan bloedplaatjes.

Schmidt bleef echter ook na de publicaties van Bizzozero (1882) en Hayem (1883) over de rol van de thrombocyten bij de bloedstolling, zijn standpunt trouw, dat leucocyten belangrijk waren. Hij verdedigde dit met de volgende waarnemingen en argumenten:

1e Tijdens de stolling verdwijnt blijkbaar een groot deel der leucocyten.

- 2e In serum en in stolsel worden weinig leucocyten gevonden.
- 3e in afgekoeld en gesedimenteerd paardenplasma, begint de stolling in de leucocytenlaag, terwijl het bovenstaande plasma en de zich eronderbevindende cellen eerst nog vloeibaar blijven.
- 4e Door ontleding van de cellen komt fibrinoplastische stof vrij.

In de loop der jaren ondergaat de theorie van Schmidt verscheidene wijzigingen en in 1876 publiceert hij een samenvatting waarin hij de inmiddels vrij harde bewijzen van de enzymwerking van het fibrineferment met zijn oude opvattingen poogt te verzoenen. Volgens deze theorie moet het fibrineferment met de fibrinoplastische stof en fibrinogeen reageren. Dit werd fel bestreden, o.a. door Hammarsten.

Daarna volgen nog enige theorieën en veel polemieken, doch in 1892 werd de uiteindelijke theorie van Schmidt geformuleerd en gepostuleerd. Volgens zijn "Blutlehre" vindt de bloedstolling in twee fasen plaats. Het fibrineferment noemt Schmidt van toen af "thrombin" en hij postuleert tevens dat dit in het circulerende bloed voorkomt als "prothrombine", deze actieve stof zou door de leucocyten gevormd worden. Het is een vrij vage stelling en we moeten aan dit "prothrombine" beslist niet de status verbinden die het huidige prothrombine heeft. Ook bij het zorgvuldig nalezen van zijn werk kan men niet anders besluiten dan dat het fibrineferment in de ene proef thrombine, in de andere weefselthromboplastine of phospholipide geweest is.

Schmidt blijft aan de bloedcellen voor het ontstaan van de stolling grote waarde hechten. Zijn argumenten voor deze theorie waren-

- 1. De stolling gaat van de leucocytenlaag uit.
- 2. Transsudaten met veel cellen stollen altijd sneller dan die waarin zich weinig of geen cellen bevinden.

Het bloedplasma zou het protoplasma van de cellen ontleden, waardoor de "zymoplastische" met alcohol te extraheren stoffen vrijkomen. Bedoelde hij hiermede fosfolipiden? Deze zymoplastische stoffen zouden het thrombine activeren, maar

daarnaast bevatten de cellen, alles vlg. Schmidt, een wateroplosbare stof, het "cytoglobine" dat de stolling remt.

Schmidt stond niet alleen met zijn theorieën over de fibrinevorming, maar ook met zijn mening over de rol van neutrale zouten bij het ontstaan van de bloedstolling, vaak tegenover de meningen van zijn tijdgenoten. Met niet aflatende energie trad Schmidt bijvoorbeeld op tegen hen die beweerden dat calciumzouten een belangrijke rol bij de bloedstolling speelden. Zoals wij in het volgende hoofdstuk zullen zien werd de vraag over de rol van het Ca^{++} juist tegen het einde van Schmidt's loopbaan een belangrijk onderwerp. De situatie van Schmidt's opvattingen kan niet beter worden geschetst dan door Morawitz⁸ die in 1905 schrijft: "Het gedeeltelijk speculatieve karakter van de stollingstheorie van Schmidt, is er het gevolg van geweest dat zijn opvattingen geen verder gehoor hebben gevonden en dat speciaal zijn leer over het ontstaan van het fibrineferment niet verder is onderzocht".

Graag hadden wij, om achteraf enige klaarheid in de historische positie van Schmidt te brengen enkele van zijn cruciale experimenten herhaald. Bij het lezen van zijn proefbeschrijvingen stuit men echter geregeld op punten waar men, een beslissing in moet nemen over experimentele details die niet expliciet vermeld staan en dergelijke beslissingen blijken in het licht van wat wij nu weten voor de interpretatie van de proeven essentieel. In nog veel sterker mate dan bij Buchanan het geval was krijgt men de indruk dat nu eens thrombine, dan weer thromboplastine voor (versnelling van) de stolling verantwoordelijk geweest is, terwijl de auteur naar een overkoepelende verklaring blijft zoeken.

⁸ Paul Morawitz werd op 3 april 1879 in St. Petersburg geboren, studeerde fysiologie in Göttingen en Straatsburg en geneeskunde in Tübingen en Heidelberg. Hij publiceerde veel over interne geneeskunde en bloedstolling. Hij stierf 1 juli 1946. Hij werd vooral bekend door zijn publicatie in 1905 "Die Chemie der Blutgerinnung".

c. De opposenten van Alexander Schmidt

Argumenten tegen de opvattingen van Schmidt kwamen o.a. van Hammarsten, Brücke, Bizzozero en Wooldridge.

Hammarsten 1878 was het met Schmidt eens dat de bloedstolling door fermentwerking plaatsvond, doch beweerde dat de "fibrinoplastische stof" bij de stolling geen rol speelde. Zijn experimenten toonden aan dat de fibrinevorming plaatsvond door veranderingen van de fibrinogene stof (fibrinogeen) en dat de tweede door Schmidt gepostuleerde stof hierbij niet nodig was. Een tweede punt dat Hammarsten corrigeerde was het mechanisme van de fibrinevorming. (men zie hierover vorige paragraaf). Ook de opvatting van Schmidt, dat zouten nodig waren om een fibrine neerslag te verkrijgen kon Hammarsten weerleggen, want hij had met een fibrinogeen oplossing waarin zich geen zouten bevonden door toevoegen van eveneens zoutloze fermentoplossing, stolling verkregen. Hij viel Schmidt aan waar deze beweerde dat de stolling een chemische reactie van fibrinogene en fibrinoplastische stof was. Zoals we in de vorige paragraaf reeds zagen, zou in het lichaam de stolling verhinderd worden door ontleding van deze beide fibrinegeneratoren in statu nascendi. Brücke was dit niet met hem eens en hield vol dat de fibrinoplastische stof secundair aan het neergeslagen eiwit hechtte. Dit gold te meer, daar uit Schmidt's eigen proeven duidelijk gebleken was, dat het serum, als zodanig, beslist niet minder stolling induceerde dan de door hem geïsoleerde stof, die als het een min of meer zuivere stof was, toch een veel sterker coagulerende werking zou moeten hebben. Achteraf moet men concluderen dat de heftige wetenschappelijke controverse over de aard van de voorloper(s) van het fibrine en de rol van enzymen daarbij verklaard kan worden doordat Schmidt twee situaties die uiteindelijk vaak niet van elkaar te onderscheiden waren wel met elkaar moest verwisselen. In min of meer zuivere fibrinogeenpreparaten, zoals sommige monsters hydrocelevloeistof of in de preparaten die Hammarsten bereidde konden sommige min of meer zuivere thrombinepreparaten of liever ieder preparaat dat zoals een oud

stolsel maar een paar moleculen thrombine bevatten, op den duur stolling veroorzaken. Andere "fibrinefermentpreparaten" bestonden echter uit weefselthromboplastine en/of phospholipiden. Deze deden niets met fibrinogeenpreparaten als er niet een of ander preparaat bij gedaan werd dat de factoren II, V, X en VII bevatte, zoals die b.v. uit serum kunnen worden bereid. (f. II en V zijn dan weliswaar in geringe hoeveelheid aanwezig maar ze zijn er wel). Bovendien werd men misleid doordat thrombine als het eenmaal ontstaan is door antithrombine werd weggevangen zodat de belangrijkste eigenschap van een katalysator, nl. na de reactie onveranderd teruggevonden te worden niet kon worden geverifieerd c.q. afwezig geacht werd. Bizzozero viel Schmidt aan op het stuk van de rol van de leucocyten in de bloedstolling. Op pag 301 van zijn publicatie in 1882 zegt hij:

Schmidt schrieb die grösste Wichtigkeit den farblosen Körperchen zu. Die Zerstörung derselben ist es, die nach seiner Ansicht das Ferment und theilweise oder insgesamt die fibrinoplastische Substanz liefert. Nun fragen wir uns, ob diese Zerstörung der farblosen Blutkörperchen beim Gerinnungsvorgange wirklich erwiesen sei? Da die Gerinnung auch in mikroskopischen Präparaten zu Stande kommt und binnen wenigen Minuten nach dem Austritte des Blutes aus den Gefässen erfolgt, so ist es klar, dass die Zerstörung der farblosen Blutkörperchen eben in jener Periode stattfinden müsste, so dass es ein Leichtes sein dürfte, sie wirklich unter dem Mikroskope vor sich gehen zu sehen. Indessen kann sich jedermann leicht überzeugen, dass sie eben nicht stattfindet.

Wenn man einen Finger ansticht, mit aller Eile das austretende Blut auf einem Deckgläschen auffängt, und dasselbe alsdann längere Zeit einer unausgesetzten Beobachtung unter dem Mikroskope unterwirft, so sieht man unter seinen Augen nicht ein einziges farbloses Blutkörperchen zerfallen.

Over de in het begin van de stolling optredende klontering van de thrombocyten, gaat hij op pag. 305 e.v. verder:

Nun kann ich nicht gerade behaupten, dass die von Alex. Schmidt gesehenen Körnchen den Körnchenbildungen anderer

Autoren entsprachen. Wäre dies aber der Fall, so begreift man sehr wohl, wie wenig Gewicht die Beiden Gründe haben, welche er gegen die Theilnahme derselben an dem Gerinnungsvorgange anführt. Er sagt, dass sie im frisch aus der Ader gelassenen und gekühlten Pferdeblute nicht vorhanden sind; und das ist ganz richtig; aber er hat übersehen, dass sie darin in Gestalt der Blutplättchen bestehen. Was aber die Reaktionen anbelangt, so konnte Schmidt, da er die Blutplättchen nicht kannte, natürlich auch nicht ahnen, dass sie aus verschiedenen Substanzen zusammengesetzt sind; und es wäre wohl denkbar, dass jenes Residuum ihres Zerfalles, welches er als Körnchenmasse vor sich hatte und auf seine Reaktionen prüfte, nur den resistantesten Bestandtheil dieser Gebilde darstellte.

Es ist wahrscheinlich, dass Schmidt ganz andere Schlüsse aus seinen Versuchen gezogen hätte, wenn ihm die Existenz der Blutplättchen bekannt gewesen wäre. Die Unbekanntschaft mit derselben musste ihn auf Irrwege verleiten; denn dass sich in allen Fällen, wo er es mit den weissen Blutkörperchen allein zu thun zu haben glaubte, um Gemenge dieser und der Blutplättchen (resp. der Alterationsprodukte der letzteren) handelt, so musste er, bei seiner Unbekanntschaft mit letzteren Elementen, offenbar der ersteren Alles das zuschreiben, was ich, auf Grund meiner Versuche, zu deren Schilderung ich jetzt übergehe, den Blutplättchen zuzuweisen genöthigt bin.

Tenslotte willen we Leonard Charles Wooldridge (1891) noemen. Ook hij ageerde tegen Schmidt's theorie over de leucocyten. Zijn mening heeft echter niet veel bekendheid gekregen en weinig aanhangers gevonden. Hoezeer de opvattingen verdeeld waren schrijft Wooldridge in het "Report to the Scientific Committee of the Grocers' Company" in 1888, dat later in Leipzig, vertaald werd uitgegeven, als volgt:

Nach der gegenwärtig herrschenden Meinung (d.w.z. de mening van Schmidt) wird die Gerinnung des Blutes durch den Zerfall der weissen Blutkörperchen eingeleitet. Ein ernsthafter Widerspruch gegen diese Lehre wird nur insofern erhoben, als von manchen Forschern die gedachte Rolle nicht den weissen

Körperchen, sondern einem besonderen Formelement zugeschrieben wird, den sogenannten Hämatoblasten oder Blutplättchen.

Die Urtheile der verschiedenen Beobachter über die Blutplättchen gehen weit auseinander. Einiger übertragen alle Eigenschaften, welche nach Alexander Schmidt den weissen Körperchen eigenthümlich sein sollen auf die Blutplättchen. (Bizzozero, Archives italiennes de Biologie T.I. und Centralbl.f.d.med. Wiss. 1882).

Andere sind wohl der Meinung, dass die Blutplättchen von Wichtigkeit sind bei gewissen Formen der Gerinnung innerhalb des Körpers, leugnen aber, dass sie irgend einen Einfluss haben auf die Gerinnung ausserhalb des Körpers. (Eberth und Schimmelbusch, Fortschritte der Medizin III. 1885. Virchow's Arch. 108, 1887).

Endlich wird behauptet, dass die Blutplättchen überhaupt keine Formelementen seien, sondern Niederschläge von Globulin (welche durch Fibrinferment leicht in Fibrin umgewandelt werden sollen), und dass sie bei der Gerinnung von gelassenem Blut ohne Bedeutung sind (Löwit, Wiener Sitzungsber. Bd. 89, III und Bd. 90, III (1884). Arch. F. exp. Path. Bd. 24, 1888).

Durch die Einführung der Blutplättchen in die Gerinnungslehre ist nur die Verantwortung von einem Formelement auf ein anderes übertragen worden. Dagegen ist man der Erörterung der biologisch wichtigen Frage nicht näher getreten, ob das Plasma für sich allein gerinnen kann oder ob es der Mitwirkung von Zellen bedarf.

Over Schmidt's controversie met Arthus en Pagès over de rol van het Ca^{++} komen wij in het volgende hoofdstuk terug.

Schmidt's tegenstanders namen zijn publicaties vaak te letterlijk. Ze konden ook niet anders. Hijzelf kende hun argumenten, doch liet zich hierdoor weinig beïnvloeden. Het gevolg daarvan was dat zijn pionierswerk door veel tijdgenoten werd onderschat. Alexander Schmidt was de eerste onderzoeker die probeerde het gehele gebied van het onderzoek over de bloedstolling niet alleen te overzien, doch ook te begrijpen. Als zodanig is hij een di-

ZUR

BLUTLEHRE

VON

ALEXANDER SCHMIDT.



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1892.

recte voorganger van latere onderzoekers als Armand James Quick (1894-1978), Walter Seegers (geboren 1911) en Robert Gwyn Macfarlane (geboren 1907).

We hebben veel aandacht aan Schmidt besteed, niet alleen omdat de wetenschappelijke discussie over de bloedstolling in zijn tijd zich om zijn figuur uitkristalliseert, maar ook omdat hij de eerste is die het concept prothrombine aan de orde stelt.

Tevens echter hopen we te hebben laten zien dat dit concept, net zoals vele van zijn andere theorieën, zeer onduidelijk was en in geen enkel opzicht vergeleken mag worden met het concept van prothrombine als plasmaeiwit, dat het proenzym van prothrombine is.

Zoals we later zullen zien, is dit de unieke verdienste van Pekelharing.

HOOFDSTUK IV

DE ROL VAN HET CALCIUMION EN DE VERDERE ONTWIKKELING

a. Arthus en Pagès

In 1888 deden de franse onderzoekers Arthus⁹ en Pagès¹⁰ te Parijs onderzoekingen over het stremmen van melk. Zij toonden aan dat voor de werking van het lebferment Ca^{++} beslist noodzakelijk was. Tot deze conclusie kwamen zij doordat de reactie in aanwezigheid van Ca^{++} bindende anionen als oxalaatfluoride of vetzuur geremd werd.

Zoals zovelen werden zij getroffen door de overeenkomst tussen bloedstolling en melkstroming en zij stelden zich de vraag of Ca ionen ook voor de bloedstolling noodzakelijk zijn.

⁹ Maurice Arthus werd op 9 januari 1862 in Angers, Maine et Loire geboren. Hij studeerde in Parijs en promoveerde in 1886. In 1890 werd hij Chef de conférences physiologie aan de Sorbonne, in 1896 professor in de fysiologie in Freiburg, in 1900 Chef de laboratoire aan het Instituut Pasteur in Lille, in 1903 professor aan de Ecole de Medecine in Marseille en in 1907 werd hij als professor in de fysiologie in Lausanne benoemd. Hij werkte geruime tijd samen met Calixte Pagès, Docteur de Medecine aan de Sorbonne.

Naast de bloedstolling werkte hij over enzymen, glycolyse, anaphylaxie, antitoxische sera en andere onderwerpen. Hij is het bekendst vanwege het "Arthus fenomeen", de anaphylaxe die door hem gelijktijdig met Pirquet en Schick, bij konijnen die met paarden-serum behandeld waren, werd waargenomen. Hij overleed in 1945.

¹⁰ Clément Calixte Pagès werd op 15 februari 1857 in Lacanal te Salvagnac (Tarn) in Frankrijk geboren. Hij promoveerde in 1888

Inderdaad bleek dat bloed, als het werd opgevangen, in een vat dat voldoende Ca^{++} bindende stof bevatte, niet stonde.

Reeds lang kende men het z.g. "Salzblut", bloed opgevangen in 1/3 volume verzadigde MgSO_4 oplossing. Dit bloed stonde niet. Als men het echter verdunde, trad wel stolling op, waarschijnlijk omdat lage SO_4 ionconcentratie voldoende Ca^{++} ionen vrij laten om het stollingsproces mogelijk te maken. Bovendien zal een sterke MgSO_4 oplossing verscheidene stollingsfactoren neerslaan en de polymerisatie van fibrinemonomeren beletten. Na verdunning van in oxalaat of fluoraat opgevangen bloed treedt geen stolling meer op, omdat de Ca ionen gebonden blijven. Toevoeging van voldoende CaCl_2 doet altijd weer stolling ontstaan.

Arthus en Pagès interpreteerden hun experimenten a.h.v.

Ten 1e: Het bloed kan niet stollen als het geen calciumzouten bevat.

Ten 2e: Stoffen die het bloed décalcificeren zijn anticoagulantia. Oxalaten, fluoriden en alcalische zepen slaan geen fibrinogeen, paraglobuline en fibrineferment neer, maar werken doordat zij Ca binden. Ook strontiumzouten kunnen stolling induceren, barium en magnesiumzouten niet.

Ten 3e: Het fibrine is een calciumverbinding. Het calciumatoom is een integrerend deel van het fibrinemolecuul. Het fibrinemolecuul is het Ca zout van het fibrinogeen.

Ten 4e: Het fibrineferment kan slechts op het fibrinogeen inwerken bij aanwezigheid van een calciumzout.

Met hun eerste conclusie kunnen we het nog steeds eens zijn en met hun tweede ook, al moet worden opgemerkt dat Sr en Ba

te Parijs bij Prof. Dr. Ch. Richet op een proefschrift, getiteld: "Recherches sur la pexine".

In 1894 schreef hij voor de Faculté des Sciences, van Parijs, : "Physiologie de la matière minérale du lait", en hij ontving de Montyon prijs in 1896 voor zijn onderzoekingen op het gebied der experimentele fysiologie.

ionen zich ook met de Ca^{++} bindende ionen kunnen binden en zodoende Ca^{++} kunnen vrijmaken. Een direkt bewijs voor de deelname van Sr^{++} en Ba^{++} aan de stolling leveren de proeven van Arthus en Pagès niet. Zelfs het meest moderne onderzoek heeft het probleem van de mogelijkheid van vervanging van de Ca^{++} ionen in de bloedstollingsreacties nog niet opgelost. Bij de derde conclusie en de vierde ziet men dat het belang van Ca^{++} wordt overschat. Modern onderzoek leert dat het fibrinogeen wel degelijk Ca^{++} bindingsplaatsen heeft en ook dat het onttrekken van alle Ca^{++} aan een fibrinogeen oplossing maakt dat thrombine slechter op het fibrinogeen inwerkt, maar men neemt toch niet meer aan dat Ca^{++} voor de reactie tussen fibrinogeen en thrombine onontbeerlijk is.

De proef waarop Arthus en Pagès hun conclusie 3 baseren is, dat zij geen fibrinepreparaat kunnen maken waarin niet nog enig Ca^{++} is aan te tonen. Brücke had dit eerder gevonden (1857) en Freund kon het bevestigen (1888). Tegenwoordig kan men alleen maar toegeven dat met het soort technieken dat hen ten dienste stond de conclusie of Ca^{++} wel of niet een onderdeel van het fibrinogeenmolecuul is, simpelweg niet getrokken kan worden. Anderzijds was er in die tijd zo weinig bekend over de chemie van eiwitten - het zou tot 1902 duren voordat Hofmeister en Fischer vonden hoe een eiwitketen uit aminozuren was opgebouwd - dat men deze conclusie onmogelijk vergezocht kan noemen. Toch zou men verwacht hebben dat zij gevonden hadden ook geen fibrinogeenpreparaat te kunnen maken zonder Ca^{++} hetgeen hun derde conclusie zo niet zou ondergraven, dan toch minder hecht gefundeerd gemaakt zou hebben. Men vermoedt dat ze bij deze aanname bewust of onbewust geleid werden door hun wens de conflicterende visies van Hammersten en Schmidt met elkaar te verzoenen. Woordelijk schrijven zij: *"La formation de la fibrine exige l'intervention de trois substances, une substance fibrinogène, une substance fibrinoplastique, qui n'est pas de la paraglobuline, c'est un composé calcique, et un fibrinferment.* (Het paraglobuline was de nadere chemische definitie die Schmidt voor de "Fibrinoplastische Substanz" gevonden had).

Over de "substance fibrinoplastique" schrijven zij, (1890, pag. 744):

Al. Schmidt fait intervenir trois substances dans la formation de la fibrine; le fibrinogène, la substance fibrinoplastique et le fibrin ferment. Hammarsten considère la substance fibrinoplastique comme inutile; le fibrinogène et le fibrin ferment sont les agents nécessaires et suffisants de la coagulation.

Ces deux théories considérées comme irréductibles peuvent cependant être conciliées si l'on tient compte des recherches exposées dans les nombreux mémoires de ces expérimentateurs, et de celles qui viennent d'être rapportées.

Si Al. Schmidt a besoin d'une substance fibrinoplastique, c'est que son fibrinogène et son fibrin ferment ne renferment pas de sels de calcium, tandis que sa substance fibrinoplastique en contient.

Si Hammarsten n'a pas besoin de substance fibrinoplastique, c'est que son fibrinogène et surtout son fibrin ferment renferment de sels de calcium. Sous l'influence du fibrin ferment, et en présence des composées calcique solubles, le fibrinogène subit une transformation chimique sonnant lieu à la formation d'un composé calcique insoluble, la fibrine.

Zij vergelijken de fibrinevorming weer met kaasvorming:

Les sels de calcium jouent le rôle de substance caséoplastique pour le lait; de substance fibrinoplastique pour le sang.

De vierde conclusie is onjuist. Ook als er geen Ca^{++} aanwezig is of als Ca^{++} gebonden wordt door een sterke chelator zoals EDTA kan thrombine op fibrinogeen inwerken. Wel verandert het fibrinogeen onder die omstandigheden in een minder goed substraat en werkt thrombine minder effectief maar de reactie blijft mogelijk. Dit was al, voorzover de techniek het toeliet, geconcludeerd door Hammarsten in 1875. Uit het werk van Arthus en Pagès krijgt men niet de indruk dat de versnellende werking van Ca^{++} op de thrombine-fibrinogeen reactie hen op een dwaalspoor geleid heeft. Eerder zijn zij, zoals we al meer zagen, misleid, doordat sommige "thrombine"-preparaten in wezen thromboplastines waren die uiteraard zonder Ca^{++} niet stollingsbevorderend werken.



REPUBLIQUE FRANÇAISE

EXTRAIT D'ACTE DE NAISSANCE

Le (1) 15 FEVRIER 1897

à 5 heures à ... en notre commune (2)

Clément Calixte PAGES

ETAT CIVIL

Registre Unique

Année 1897

Acte N° 5

du sexe masculin

de (3) Barthélemi Pages, âgé de quarante deux ans,

cultivateur, demeurant à la Plaine, sur cette commune

et de (3) Anastasie SALQUES, âgée de trente cinq ans, son épouse,
sans profession, demeurant avec lui

Mentions marginales (4) Par acte du trois juillet mil-neuf
cent huit inscrit à la mairie de Montrouge (Seine), à cette
date Pages Clément Calixte s'est marié avec BARVILLER
Josephine

Pour extrait conforme

Le 9 JUILLET 1981

Signature

Pour le Maire
L'Adjoint délégué



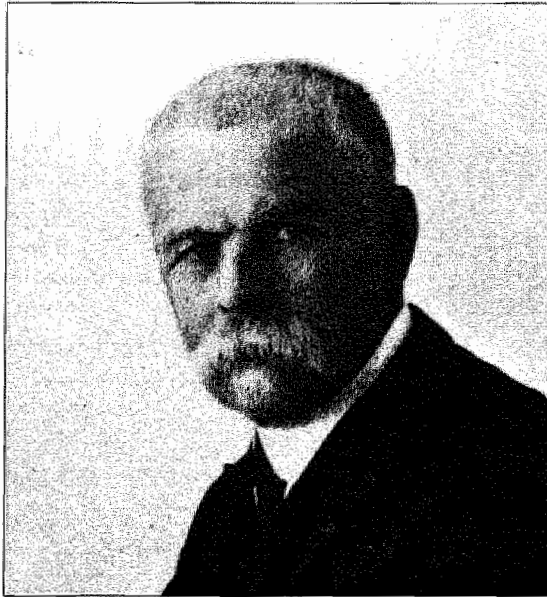
(1) Quotidiens de chiffres, jours, mois et années.

(2) Prénoms et nom patronymique.

(3) Prénoms, noms, lieu et date de naissance, profession et domicile des parents et indication de la qualité d'époux des père et mère. Les indications ne doivent pas figurer que sur les actes destinés aux besoins des administrations publiques ou des services publics, d'ailleurs aux termes de l'article 87 du Code Civil le code, l'acte de l'acte de naissance, l'acte ne doit pas figurer dans l'extrait donné à cet effet.

(4) Dans l'extrait donné à cet effet, ne doivent pas figurer les actes des parents, ni les actes de l'époux.

Afb. 12: Maurice Arthus (1862-1945)



Nergens vindt men overigens in hun werk aanknopingspunten dat het feit dat Ca^{++} noodzakelijk is voor de activering en werking van factor XIII, de fibrinestabiliserende factor, ergens iets met hun waarnemingen te maken gehad heeft.

Schmidt de grote maar omstreden stollingsdeskundige van die dagen had met de conclusies van Arthus en Pagès niet veel op. In zijn laatste werk erkend hij de stollingsremmende werking van oxalaat en fluoride - dat kan moeilijk anders - maar schrijft die in een elliptische redenering toe aan hun stollingsremmende werking. Ca^{++} heft die werking op doordat het de remmende stoffen uit het bloed weer neerslaat. Ook wijst hij erop dat zouten als Na Citraat, die met Ca^{++} geen neerslag vormen toch de stolling remmen. De Ca^{++} bindende werking van citraat was nog onbekend en de proef zou eerst door Pekelharing op de juiste wijze worden geïnterpreteerd.

NOUVELLE THÉORIE CHIMIQUE
DE LA COAGULATION DU SANG

Par MM.

MAURICE ARTHUS
Préparateur de physiologie
à la Sorbonne.

ET

GALIXTE PAGÈS
Docteur en médecine.

(Travail du laboratoire de physiologie de la Sorbonne.)

En raison des analogies très grandes que représentent dans leurs manifestations extérieures la caséification du lait et la coagulation spontanée du sang, nous avons été conduits à appliquer à l'étude de ces deux phénomènes les mêmes moyens d'investigation. Nous avons précédemment indiqué les résultats que nous avons obtenus dans l'étude de la caséification du lait; nous allons exposer nos recherches sur la coagulation du sang.

I

Les oxalates, fluorures et savons alcalins rendent le sang non spontanément coagulable.

Nous avons recherché si les agents capables d'empêcher la caséification du lait rendent le sang non spontanément coagulable. Nous avons à cet effet fait agir sur le sang les oxalates et fluorures alcalins.

a. Expérience fondamentale du sang oxalaté. — On reçoit dans 25 centimètres cubes d'une solution d'oxalate de potas-

Terecht merkt Schmidt op dat men Ca^{++} vrij fibrinogeen met Ca^{++} vrij thrombine kan laten stollen, hetgeen Arthus ontkent. Toch lijkt het Schmidt te ontgaan dat deze opmerking hem wel staande houdt t.o.v. Arthus maar hem regelrecht in de armen van zijn andere tegenstander, Hammarsten, drijft. Waarschijnlijk ontging het hem trouwens niet helemaal. Zijn slotopmerkingen over deze materie hebben duidelijk het karakter van een achterhoedegevecht. Eigenlijk blijft men steken in de vraag die Green al in 1883 stelde: *does the fibrineferment exist as a zymogen in plasma and is such zymogen converted into ferment by the action of CaSO_4 ?*

Zijn vraagstelling raakt de kern van de zaak, maar het gelukte hem niet hierop het juiste antwoord te vinden. Green's conclusie was: *the action of the CaSO_4 is connected in some way with the working of the ferment and not with its liberation or formation*. Wat volgens onze moderne opvattingen onjuist is. Green kwam tot de conclusie omdat in plasma waaraan een MgSO_4 oplossing is toegevoegd de stolling door een CaCl_2 oplossing plaatsvindt, zoals uiteraard te verwachten is op basis van het recalcificerings effect.

Ringer en Sainsbury (1890) voegden ook calciumsulfaat toe, volgens hen zouden ook strontium en bariumzouten deze werking vertonen. Freund (1888) stelt dat de bloedlichamen bij contact met een vreemde wand, dus een oppervlak anders dan de intacte vaatwand, alcalifosfaat afgeven, er zou dan met de kalkzouten uit het bloed, tricalciumfosfaat ontstaan, en hierdoor zou dan stolling optreden. Dit is in 1889 door Latschenberger en Strauch weerlegd.

Dat een vloeistof waarin zich fibrinogeen bevindt ook stollen kan als men geen calcium, doch thrombine toevoegt bewees Pekelharing in 1891.

Pekelharing (1891) veronderstelde dat door het fibrineferment, dus thrombine, het calcium uit het plasma op het fibrinogeen kon inwerken, waardoor dit in vaste toestand overging. Schmidt bestreed zoals wij zagen niet alleen deze mening, doch ontken- de tevens iedere deelname van calcium aan het stollingsproces. Het merkwaardige is dat men door herhaling van de proeven

er nog steeds niet achter komt hoe de juiste toedracht van zaken is geweest bij het tot stand komen van de mening van de verschillende onderzoekers.

Als we gelijk hebben wanneer wij stellen dat wat men in die tijd thrombine noemde nu eens thrombine was en dan weer thromboplastine, dan verklaart dat wel alle geregistreerde proefresultaten, maar tegelijkertijd is onze hypothese niet falcificeerbaar. In practisch alle preparaten moet zowel thrombine als thromboplastine in wisselende verhoudingen voorhanden geweest zijn en subtiele, nergens beschreven variaties in de proeven moeten deze verhouding wezenlijk hebben kunnen beïnvloeden. Omgekeerd is het gemakkelijk bij het reconstrueren van de oude proeven bewust of onbewust de reactiecondities zo te beïnvloeden dat nu eens thrombine, dan weer thromboplastine de rol van "trigger" speelt.

Het enige houvast dat we hebben komt van de proeven die bewijzen dat een of andere reactiecomponent niet nodig is om een bepaald phenomeen te verklaren. Zo postuleerde Hammarsten in 1896 de juiste oplossing voor het probleem van de Ca^{++} door te stellen dat dit niet nodig was om het fibrineferment met het fibrinogeen te doen reageren. Hij zegt (ibid. pag 395): *Die spezifische Einwirkung der Kalksalze auf die Gerinnung von Blut oder Plasma betrifft also nicht den chemischen Vorgang bei der Umwandlung des Fibrinogens. Es ist dagegen sehr wahrscheinlich, dass sie in naher Beziehung zu der Bildung des Fibrinfermentes steht. Die Beobachtung van PEKELHARING, dass in dem Blutplasma ein Stoff sich vorfindet, der selbst kein Fibrinferment ist, der aber nach Zusatz von Kalksalz kräftig gerinnungserregend wirkt, ist nämlich leicht zu bestätigen.*

Dat het calcium ion bij deze activatie een belangrijke rol speelt bewees Sabbatani (1902) zes jaar later, dan is echter het begrip prothrombine al gemeengoed en daardoor heeft Sabbatani een denkkader waarin hij de resultaten van zijn proeven kan plaatsen. Afgezien van de bijdrage van Pekelharing, waarop wij later uitgebreid terugkomen, willen we dit hoofdstuk besluiten met een zeer kort overzicht van de latere ontwikkelingen op het gebied van de bloedstolling.

b. De ontwikkeling na Schmidt

Pas in 1904 stelde Morawitz dat alle voor de bloedstolling noodzakelijke stoffen zich in het bloed bevinden. Het fibrino-geen, het calcium en de prothombine zouden in het plasma voorkomen. De thrombokinase werd geleverd door de leucocyten als ze met een vreemd voorwerp, dus iets anders dan de intacte vaatwand, in aanraking kwamen. De leucocyten zouden hierbij ten gronde gaan. In hetzelfde jaar hadden Fuld en Spiro het "cytozym" beschreven, dit kwam overeen met het thrombokinase van Morawitz. Zij gaven deze naam "cytozym" in de jaren 1903-1904 toen zij over dit onderwerp werkten, maar alleen het "thrombikinase" van Morawitz heeft algemeen ingang gevonden. Deze theorie bleef tot 1909 gelden toen LeSourd en Pagniez bewezen dat het thrombokinase niet door de leucocyten, maar door de thrombocyten geleverd wordt. Freund had reeds in 1886 gezien dat contact met een vreemd oppervlak het stollingsgebeuren bespoedigde. Hij dacht dat adhaesieve krachten, die op de leucocyten werkten, er de oorzaak van waren dat dan stollingsstimulerende stoffen werden afgegeven. De gedachte die hieraan ten grondslag ligt is ook heden ten dage nog actueel, in zoverre dat de rol van de contact-activering van de stollingsfactoren en al of niet in samenwerking met thrombocyten of leucocyten nog steeds een open vraag is. Morawitz meent dat de werking die de weefselvloeistoffen op de bloedstolling uitoefenen aan hun gehalte aan thrombokinase is toe te schrijven. Dit zouden thermolabiele stoffen zijn die door alcohol worden neergeslagen. Volgens hem zou het thrombokinase, in het stromende bloed in uiterst geringe hoeveelheid aanwezig zijn. Het hierdoor gevormde thrombine wordt door de "antiautothrombines" ontleed en tevens zou een deel in "metathrombine" worden omgezet, welke stof bij de bloedstolling geen belangrijke rol speelt.

Bordet en Howell dachten hier in 1912 anders over en stelden dat thromboplastine juist thermostabiele en in alcohol oplosbare stoffen waren. Hun opvattingen hierover bleken later juist te zijn, in zoverre dat zij kennelijk op de rol van phos-

pholiïden in de intrinsieke stolling wezen en Morawitz op de extrinsieke. Volgens Bordet zou er in plasma een "proserozym" voorkomen, dat in aanwezigheid van calcium en met cytozym samen, thrombine vormde, alles na activering door een vreemd oppervlak. In 1911 kwam Howell met een theorie waarin hij beweerde dat de calcium ionen de feitelijke activator van het prothrombine waren. In het lichaam zijn ze onwerkzaam daar hier het prothrombine door het antithrombine gebonden is waardoor de calcium niet met het prothrombine kan reageren. Als het bloed buiten de vaten komt wordt het antithrombine door het thromboplastine geneutraliseerd, waarvoor eveneens calcium nodig zou zijn. Het prothrombine dat dan ontstaat wordt door calcium in thrombine omgezet. Later toen hij heparine had ontdekt, liet hij in zijn theorie het antithrombine vallen en stelde hiervoor heparine in de plaats. Hieruit ziet men duidelijk dat de "ontdekking" van het juiste mechanisme van de bloedstolling een min of meer arbitraire toekenning achteraf is, die wij ons kunnen veroorloven na driekwart eeuw maar die, ten tijde van de onderzoekers die ervoor verantwoordelijk zijn nog geheel onduidelijk is. In een cynische stemming kan men zich afvragen of er überhaupt enige verdienste in schuilt als een onderzoeker - zij het Hammarsten of Pekelharing - tastend in het duister tot de juiste conclusie komt. Howell, die uit zijn publicaties als een scherpzinnig man overkomt, kende hun werk en hun conclusies maar ziet daarin niet voldoende grond om niet met een radicaal verschillende theorie te komen. Degene die zich met historisch-natuurwetenschappelijk werk bezighoudt raakt op den duur doordrongen van de sterke relativiteit van het begrip ontdekking.

Zelden is een juiste waarneming aanleiding tot een steekhoudende conclusie, en als dat al gebeurt is er - behoudens het toeval - nauwelijks grond waarop die conclusie getrokken wordt en geen andere. De vaststelling van de meest waarschijnlijke gang van zaken geschiedt door de generatie na de eigenlijke onderzoekers die voor de vraagstelling verantwoordelijk waren. Tegelijkertijd met deze pessimistische versie wordt iemand in mijn positie sterk getrokken door de moed en de

vasthoudendheid van de onderzoekers waarvan hij de werken bestuurt. Veel belangrijker dan de juistheid van hun conclusies is de gedrevenheid waarmee ze doorgaan te onderzoeken, geleid door de hoop licht te zien in een probleem dat zo ondoorzichtig is dat het nog generaties zal duren voordat de "juiste" oplossing als het ware vanzelf door het uitslijten van de strijdpunten, gemeengoed wordt. We zullen dit in het hoofdstuk over Pikelharing en het prothrombine nog eenmaal zien. Ons verdere relaas dat handelt over het onderzoek naar de aard van het thromboplastine in een tijd dat iedereen het bestaan van "prothrombine" min of meer accepteert is dan ook noodzakelijkerwijze weer een weergave van verwarring.

Fuld en Spiro en Morawitz (1904) toonden tezamen aan dat toevoegen van weefselextract aan een gezuiverde fibrinogeenoplossing in tegenwoordigheid van calcium geen stolling teweegbrengt.

Afhankelijk van de wijze waarop het gemaakt wordt en de manier waarop men veronderstelde dat het zou werken, zijn aan de weefselfactor diverse namen gegeven. Door Schmidt 1893-1895: zymoplastische Substanz; Morawitz 1904-1905: thrombokinase; Bordet en ook Fuld en Spiro, 1912-1913: cytozyme; Nolf, 1913: thromboplastine (thromboplastic substance); Howell, 1913: cephalin protein compound en cytozymphosphatid.

De uiteenlopende opvattingen van deze onderzoekers, komen neer op het verschil van inzicht over de werking van de thromboplastische stoffen. We kunnen daarin de "klassieke" opvatting onderscheiden waarvan het essentiële is dat prothrombine enzymatisch door "thrombokinase" in thrombine werd omgezet. De onderzoekers van deze groep waren het in vele opzichten met elkaar oneens, één opvatting echter hadden ze allen gemeen, n.l. dat de bloedstolling door de werking van enzymen tot stand kwam. Ze waren aanhangers van de enzymtheorie. Deze stroming wordt, rond 1910 doorkruist door een tweede groep onderzoekers waarvan we alleen Nolf en Hekma zullen noemen die iedere enzymwerking van bloedstollingsfactoren ontkenden en die we met Howell als de "non thrombin group" aanduiden.

Deze onderzoekers verklaarden de bloedstolling door aan te nemen dat er in het plasma drie colloïdale stoffen voorkwamen, die, onder bepaalde omstandigheden, samen het fibrine vormen.

Fibrinogeen en thrombogeen zijn het die in de opvattingen van de non-thrombin group in de lever worden gemaakt, de derde, het z.g. thrombozym, een proteolytisch enzym, wordt geleverd door de thrombocyten en leucocyten benevens de endotheelcellen van lymph en bloedvaten. Men onderkent weliswaar het bestaan van thrombine, maar beschrijft het als een mengsel van thrombozym, thrombogeen en fibrinogeen. Zij zien het als een oplosbare vorm van fibrine en beschouwen het als het resultaat van de stolling en niet als de oorzaak daarvan. In wezen dus een opleving van de eerste theorieën van Schmidt en nog vroegere onderzoekers.

Men ziet hier duidelijk dat speculatieve theorieën over het stollingsgebeuren tot rond 1910 voorkwamen, ofschoon de experimenten die er tegen pleiten al lang bekend zijn. Ze zijn door de latere onderzoekers niet overgenomen en eerst dat proces, de zeef der geschiedenis stelt vast wie er gelijk heeft. In dit verband willen we vooral Edgar Wölisch (1929) noemen. Hij was professor te Würzburg. Als fysioloog werkte hij van 1920-1940 over de bloedstolling, zodat zijn productieve periode, buiten het gestelde in dit overzicht valt. Dat we hem toch noemen vindt zijn oorzaak in het grote aandeel dat hij heeft gehad in het, op exacte wijze naar voren brengen van argumenten, die voor de enzymtheorie pleiten, zoals die o.a. uit het werk van Pekelharing gedestilleerd konden worden. Zodoende heeft hij de aandacht van de toenmalige onderzoekers op deze theorie gevestigd. Dit heeft de ontwikkeling van denkbeelden over de eerste phase van het mechanisme van de bloedstolling zijn uiteindelijk beslag gegeven. Afgezien van verspreid werk over de antihemofiliefactoren (b.v. van Creveld) kan men zonder overdrijving zeggen dat het moderne onderzoek naar het moleculaire mechanisme van de bloedstolling begint met Owens ontdekking van de factor V in de laatste jaren van de tweede wereldoorlog in Oslo. Van daar tot de huidige inzichten

zoals die in Appendix A beschreven zijn gaat een lange weg die aanmerkelijk beter gedocumenteerd en minder verwarrend is dan de eerste phase van het moderne stollingsonderzoek waarop wij ons geconcentreerd hebben, maar waarin men ook steeds meer ziet hoe de geschiedenis de ontdekker maakt. Hoe verward de situatie bleef blijkt echter uit de werken van de belangrijke Amerikaanse onderzoeker Seegers, die tot in de jaren zeventig het woord prothrombine nog gebruikt voor een mengsel van de verwante factoren II, VII, IX en X.

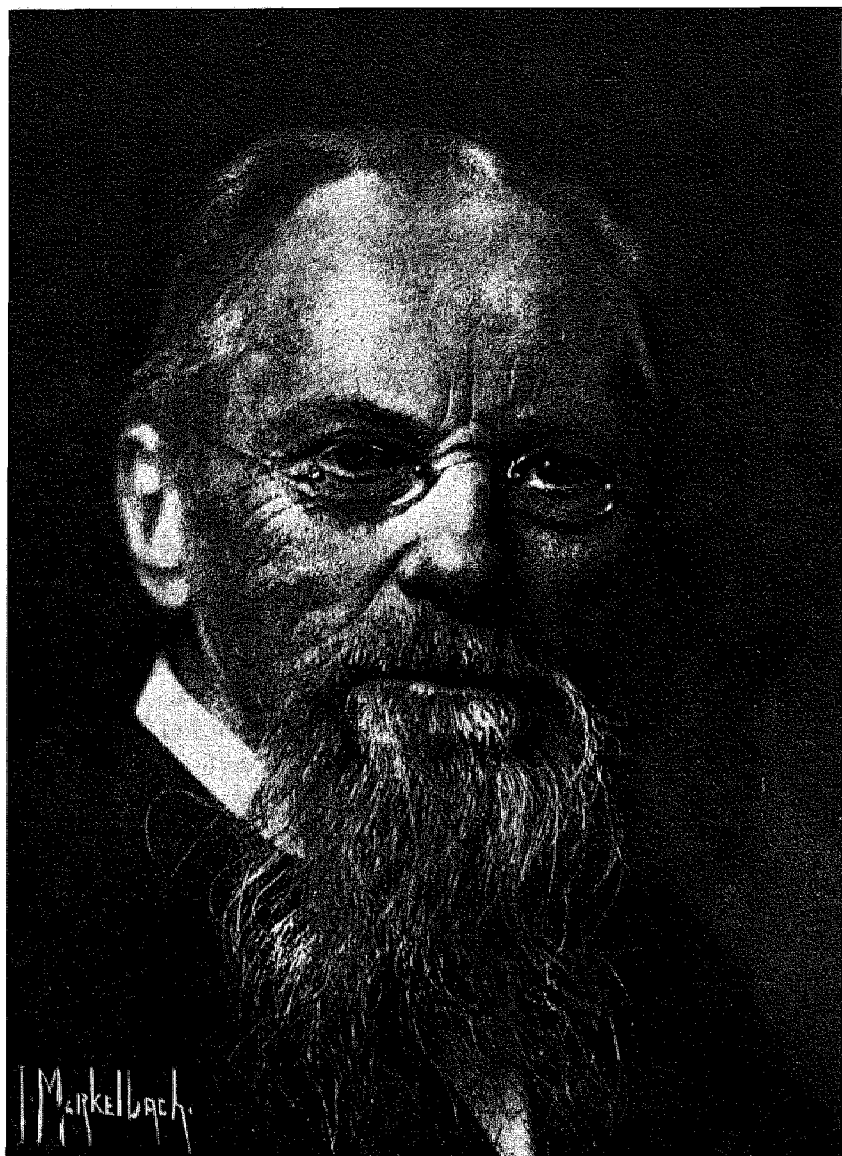
Met de zuivering van prothrombine en de ontrafeling van zijn activeringsmechanisme in het begin van de jaren zeventig, werd aan deze verwarring een einde gemaakt.

HOOFDSTUK V

PEKELHARING EN HET PROTHROMBINE

a. De persoon Pekelharing

Min of meer kunstmatig hebben we tot nu toe een nadere beschrijving van het werk van Pekelharing laten rusten. De belangrijkste reden daarvoor is dat wij tot de overtuiging zijn gekomen dat Pekelharing zonder enige twijfel kan worden aangemerkt als de ontdekker van het prothrombine. Gezien het feit dat dat op het ogenblik onder de specialisten op het gebied van de bloedstolling beslist niet bekend geacht moet worden (zie b.v. Beck, Macfarlane, Owen etc.) wilden we dat voor de Nederlandse wetenschap niet onaardige feit graag in een laatste hoofdstuk nader uit de doeken doen. Achteraf heeft dat misschien nog een ongewild realistisch effect. De lezer heeft kennis gemaakt met de grote onderzoekers van het eind van de vorige eeuw en heeft een gegrond vermoeden dat Pekelharing daar "eigenlijk" bij hoort. Wat hij precies gedaan heeft is echter nog niet geheel duidelijk, evenmin als het feit of hij nu eigenlijk een ontdekking van gewicht gedaan heeft, althans als men niet zonder meer op ons woord afgaat. Hiermee beschikt de lezer dan over ongeveer net zo veel informatie als de geïnteresseerde buitenlandse onderzoeker tegen het eind van de vo-



Afb. 14: Cornelis Adrianus Pekelharing (1848-1922)

rige eeuw. In tegenstelling tot een Donders of misschien een Mulder, was het van Pekelharing niet zonder meer duidelijk dat het een geleerde van internationaal niveau was. Dit merkwaardige feit, dat men achteraf graag zou verdoezelen dringt zich toch onweerstaanbaar op als men zich in deze materie verdiept.

Wel is het waar dat hij werd uitgenodigd te schrijven in het "Festschrift" van Virchow, en dat hij zijn bescheiden rol op internationale congressen en in internationale gezelschappen had, maar toch werd hij voornamelijk als een nationale figuur gewaardeerd, zowel in het binnen- als het buitenland. Tot op de dag van vandaag heeft zijn erkenning daaronder te lijden. De oorzaak hiervan ligt waarschijnlijk in de eerste plaats in het beeld dat Pekelharing van zichzelf had. Uit zijn levensbeschrijving (zie volgende hoofdstuk) ziet men duidelijk dat hij voor zichzelf in de eerste plaats een taak zag binnen zijn eigen universiteit, zijn eigen maatschappij voor geneeskunst, zijn eigen land (met koloniën, dat wel).

Dit komt al heel duidelijk naar voren in zijn publikatiegewoonten. In tegenstelling tot b.v. Einthoven, die er zorg voor droeg al zijn belangrijke werk zowel in het Duits, het Frans als het Nederlands te publiceren beperkte Pekelharing zich voornamelijk tot een nationaal, ja lokaal en instituut gebonden medium. Zij het dat dit medium door de wereldnaam van Donders een duidelijk prestige had, het blijft toch te vergelijken met iets als de huidige "Mayo Clinics Proceedings" en had, door de taalbarrière zowel als door het feit dat nationalistische gevoelens in die tijd meer dan tegenwoordig in de wetenschap doorklonken waarschijnlijk een geringere slagkracht (zie tabel II). Het werk van Pekelharing gedaan in het Physiologisch Laboratorium te Utrecht, in de jaren 1881-1918 en daaronder valt al zijn werk van de bloedstolling, is voornamelijk gepubliceerd in "Onderzoekingen, gedaan in het Physiologisch Laboratorium der Utrechtsche Hoogeschool". De eerste en tweede reeks, resp. over de jaren 1848-1856 en 1857-1870 werden uitgegeven door F.C. Donders, de derde van 1872-1889 door F.C. Donders en Th.W. Engelmann, de vierde van 1891-1897 door

Th.W. Engelmann en C.A. Pekelharing en de vijfde reeks door C.A. Pekelharing en H. Zwaardemaker, over de jaren 1897 - 1918 en verder.

Uitgezonderd het door J.M. Baart de la Faille, H.G.K. Westenbrink en P. Nieuwenhuijse geschreven "Leven en werken van Cornelis Adrianus Pekelharing 1848-1922", dat in Utrecht bij N.V. Oosthoek's Uitgevers Mij in 1948, vijftientwintig jaren na zijn dood en juist een eeuw na zijn geboorte, verscheen, is hierover nooit meer iets gepubliceerd. De bovengenoemde schrijvers zeggen in hun voorwoord o.a.:

C.A. Pekelharing is in zijn tijd een markante figuur geweest in Nederland. Het is hem gegaan zoals zovele voortreffelijke mannen in ons land. Hun worden bij het terugtreden uit het ambtelijk leven en dan nog eens bij het overlijden, veel redevoeringen en tijdschriftartikelen gewijd. Maar spoedig daarna wordt het stil om hun persoonlijkheid. Een enkele anecdote blijft nog de ronde doen, maar de herinnering vervaagt. Jongeren die hun plaatsen hebben ingenomen trekken ook de belangstelling tot zich en na enkele tientallen jaren zijn hun voorgangers legendarische persoonlijkheden geworden. Men weet niet meer hoe ze hebben gewerkt aan het tot stand komen van onze wetenschappelijke inzichten, hoe ze hebben meegebouwd aan de ontwikkeling van de maatschappij.

Geheel terzijde van de ontdekking van het prothrombine willen we toch meteen Pekelharings rol noemen bij de ontdekking van het vitamine B. Ook in dit verband wordt zijn naam nooit genoemd. Dat is in zoverre terecht als hij inderdaad bij zijn eigen werk over de beri-beri is blijven vasthouden aan een bacteriologische oorzaak van deze ziekte. Wel echter schiep hij in Nederlands Indië de directe omstandigheden die het onderzoek van Eijkman mogelijk maakte en bevorderde hij vanuit Nederland een blijvende steun aan diens onderzoek. Men zie hiervoor verder het volgende hoofdstuk.

TABEL II

BIBLIOGRAFIE VAN PEKELHARING

Uitgesplitst naar plaats van publikatie

Monografieën, losse lezingen etc.	18
Nederlandse tijdschriften	199
waarvan: Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde	33
Kon. Ned. Acad. v. Wetenschap	19
"Onderzoekingen"	30
Overige natuurwetenschappelijke tijdschriften	20
Niet natuurwetenschappelijke tijdschriften	3
Kongresverslagen	4
Duitse vaktijdschriften	31
Buitenlandse congresverslagen	3
Dissertaties bewerkt onder zijn leiding (allen in het Nederlands)	26

b. De ontdekking van het prothrombine

Maar nu nader ter zake over de ontdekking van het prothrombine door Pekelharing. Wij herinneren ons dat Arthus en Pagès de fibrinevorming vergelijken met het ontstaan van kaas. Toch waren ze zich bewust van verschillen. Zij zeggen: Lebfement kan ook bij afwezigheid van kalkzouten het caseïne veranderen en geschikt maken om calciumzouten op te nemen, doch fibrineferment kan alleen op fibrinogeen inwerken bij aanwezigheid van calciumzouten. Volgens hen zou bloed waaraan calciumoxalaat is toegevoegd vloeibaar blijven, omdat het ferment bij afwezigheid van calciumzouten het fibrinogeen niet kan omzetten. Pekelharing merkte hierover op (Onderzoekingen enz., 4e reeks I. p. 77-118): *Men kan er zich echter van overtuigen dat in het oxalaatplasma geen ferment voorkomt. Wordt het vermengd met 10x verdund $MgSO_4$ plasma dat door toevoeging van ferment volkomen, maar spontaan niet stolt, dan blijft ieder spoor van stolling uit.*

Hier is Pekelharing het prothrombine al op het spoor als hij vervolgt: *Men is het er bovendien over eens dat magnesiumsulfaatplasma dat ook na sterke verdunning en bij verwarming op een temp. van 30-40°C niet stolt, geen ferment bevat en ook dit plasma stolt, zoals Green het eerst aantoonde door toevoeging van $CaSO_4$.*

Later vonden Ringer en Sainsbury (Journ. of Phys. Vol XV 1890 p. 369) dat dit resultaat evenzeer door een oplossing van $CaCl_2$, ja zelfs, ofschoon niet zo gemakkelijk, door een oplossing van barium of strontiumchloride verkregen kan worden. Slechts is het nodig, om met zekerheid stolling te verkrijgen, het $MgSO_4$ plasma sterk, nl. 15 à 20 maal te verdunnen en weinig van het kalkzout toe te voegen, b.v. op 10ml verdund plasma 2 druppels van een 1% $CaCl_2$ oplossing. Het gelukte

Green niet alleen enkel $MgSO_4$ plasma, maar ook paardenbloed dat door inspuiting van pepton bij het levende dier door afkoeling of door vermenging met een aftreksel van bloedzuigers verhinderd werd te stollen door toevoeging van $CaSO_4$ tot stolling te brengen, zonder dat het nodig was daarbij van

een oplossing van ferment gebruik te maken. Wij zetten onze vraagtekens bij deze proeven, maar vonden ook in het werk van Green niet voldoende aanleiding om een hypothese op te bouwen die verklaart waarom b.v. toevoeging van Ca^{++} ionen de werking van hirudin teniet doen. In Greens tijd was de vraagstelling nog diffuser. Zou de werking van z.g. fibrineferment eenvoudig op die van een opgelost anorganisch kalkzout neerkomen? Deze vraag moest terstond ontkennend beantwoord worden. Want Green vond dat een naar de door Hammarsten aangegeven methode bereide zuivere oplossing van fibrinogeen door CaSO_4 , zonder de hulp van ferment, niet tot stolling gebracht kan worden. Zijn dus naast fibrinogeen, de overige bestanddelen van het bloedplasma in de oplossing aanwezig, dan brengt de toevoeging van gips stolling teweeg, maar de vermenging van fibrinogeen en gips alleen leidt niet tot de vorming van fibrine.

De essentie van het bovenstaande werd samengevat in de vraag die Green stelde in 1887 nl.: *Does the fibriniferment exist as a zymogen in plasma? And is such zymogen conversed into ferment by the action of CaSO_4 ?* (Journ. of Phys. Vol. 8 1887 p. 366). Green heeft getracht hierop een antwoord te vinden. In de onderstelling dat dit zymogen, zo het bestond, in het stromend bloed aanwezig zou moeten zijn, werd paardenbloed dat door afkoeling verhinderd was te stollen, met een overmaat van alcohol behandeld. Het precipitaat, enige weken onder alcohol bewaard werd gedroogd en met 0,6% NaCl uitgetrokken. Het extract, met CaSO_4 bij 40°C gedigereerd, vertoonde niet de minste fermentwerking. Het is hem niet gelukt een eenduidig antwoord te vinden maar hij kwam wel tot een besluit: *the action of the CaSO_4 is connected in some way with the working of the ferment and not with its liberation or formation.*

Zeker was het niet onmogelijk dat een stof uit het plasma met een Ca zout een ferment zou kunnen vormen. De bewerking met alcohol zou bepaalde reacties kunnen vertragen of zelfs onmogelijk maken. Dit geldt zowel voor de fermentwerking als voor de enzymvorming. Men moet besluiten, en leest dat

ook tussen de regels van Greens stuk dat een eenduidige conclusie uit zijn proeven niet goed mogelijk was. De door Green zo precies geformuleerde vraag werd slechts korte tijd later door Pekelharing op schitterende wijze beantwoord. Hiervoor kunnen wij des te meer bewondering hebben als wij zien hoe Green slechts enkele jaren eerder toch aan de oplossing niet toekomt. Wij laten Pekelharing hierover zelf aan het woord. (Onderzoekingen, enz. 4e reeks I. p. 87).

Inderdaad ben ik, door bij het onderzoek een enigszins andere weg in te slaan, tot een bevestigend antwoord op de bovengestelde vraag gekomen.

Dit wil dus zeggen dat Pekelharing zich er geheel bewust van is het prothrombine te hebben gevonden. Hij vervolgt dan: *Ik gebruikte het bloed van een rund, van het kalf, van de hond en van het varken. Het uit de vaten stromende bloed werd, onder goed schudden, opgevangen in een verzadigde oplossing van $MgSO_4$ (1 vol. opl. en 3 vol. bloed) of in een 1% opl. van kaliumoxalaat (1 vol. opl. en 9 vol. bloed). Met behulp van den centrifugaaltoestel werd het plasma van de bloedlichaampjes bevrijd. Door toevoeging van $CaSO_4$ of $CaCl_2$ kon het plasma steeds tot stolling gebracht worden, het magnesiumsulfaat-plasma na, het oxalaatplasma zonder verdunning. In geen geval heb ik spontaan stollen van het plasma, ook niet na sterke verdunning met water, waargenomen. Het oxalaatplasma bevatte altijd een overmaat van kaliumoxalaat. Toevoeging van een kalkzout bracht in het heldere plasma een precipitaat van calciumoxalaat teweeg. In verband daarmee werd door zeer geringe hoeveelheden van een kalkzout daarin geen stolling veroorzaakt. Eerst wanneer er meer van het kalkzout werd toegevoegd dan nodig was om al het oxaalzuur neer te slaan, kwam de stolling tot stand. Het heldere of nagenoeg heldere plasma (NB ongestold) werd met een verzadigde oplossing van $NaCl$ vermengd, $MgSO_4$ plasma met een gelijk volume, oxalaatplasma gewoonlijk met twee volumes. De fibrinogene stof werd dan door centrifugeren afgescheiden. Wanneer de vermenging van het plasma met de keukenzoutoplossing voorzichtg geschiedt, zodat het ontstaan van schuim mogelijk ver-*

meden wordt dan zet zich in den centrifugaaltoestel het fibrinogeen gewoonlijk snel en volkomen op de bodem van het vat, als een geleïachtige massa af. De daarbovenstaande heldere vloeistof kan gemakkelijk, zonder noemenswaard verlies van fibrinogeen afgegoten worden. Soms echter verzamelt zich het fibrinogeen voor een deel op de bodem en voor een deel aan de oppervlakte van de vloeistof, terwijl een geleïachtige streng beide delen met elkaar verbindt. Ook dan echter is de samenhang van het precipitaat groot genoeg om, bij enige voorzichtigheid, het afschenken van de vloeistof mogelijk te maken zonder dat meer dan enkele vlokken fibrinogeen verloren gaan. Op deze wijze gaat naar mijn ondervinding de afscheiding van de fibrinogene stof gemakkelijk en sneller en met minder verlies van materiaal dan door filtratie en dan op de andere door Hammersten aangegeven wijze, waarbij men door omroeren de vlokken zich aan de oppervlakte doet ophopen en dan de daaronderstaande vloeistof met de hevel verwijderd.

Met behulp van het nog daaraanhangende zout werd het fibrinogeen in gedestilleerd water opgelost. Bijna nooit loste het volkomen op, maar wanneer de vloeistof niet langer dan een uur gecentrifugeerd was en dus het fibrinogeen niet te lang met de sterke zoutoplossing in aanraking was gebleven, was het hierdoor geleden verlies aan materiaal niet belangrijk.

De oplossing was altijd enigermate geel van kleur en kon bij een temperatuur van 30-35°C door toevoeging van CaSO_4 of CaCl_2 tot stolling gebracht worden. Uit deze oplossing (ongestold) werd het fibrinogeen weer door vermenging met een gelijk volume NaCl nergeslagen en door centrifugeren afgescheiden. Dit precipitaat was wit van kleur en uit de oplossing daarvan met water werd, somtijds, maar dikwijls ook niet, door CaSO_4 of CaCl_2 de vorming van fibrine verkregen. Wanneer uit deze oplossing nog éénmaal het fibrinogeen door NaCl werd afgescheiden, dan werd steeds, evenzeer uit oxalaat als uit MgSO_4 plasma, een stof verkregen die in alle opzichten de eigenschap vertoonde die door Hammarsten als de kenmerken van zuiver fibrinogeen beschreven zijn. De oplossingen van deze stof stolden nooit, ook na 2 maal 24 uur of langer, na

toevoeging van CaSO_4 of CaCl_2 alleen.
Tot zover de door hem toegepaste methode.

Nu volgt zijn belangrijke conclusie:

Wanneer dus het plasma met de keukenzoutoplossing was vermengd moest deze stof wel voor een deel met de fibrinogene stof neergeslagen, maar voor een ander deel nog in het filtraat aanwezig zijn. Zij bleek dan daarin ook werkelijk te vinden te zijn. Wanneer het van het fibrinogeen afgeschonken plasma gefiltreerd en door dialyse arm aan zout gemaakt werd, dan bracht het, met behulp van CaCl_2 of CaSO_4 , stolling van een zuivere oplossing van fibrinogeen, waarop het, alleen, geen merkbare werking had, teweeg.

Door langdurige dialyse werd de werkzame stof voor een deel, maar niet geheel neergeslagen: Hier volgt een voorbeeld:

Magnesiumsulfaatplasma van runderbloed, door NaCl van fibrinogeen bevrijd wrdt gefiltreerd en 65 uren gedialyseerd. Een deel van de inhoud van de dialysator wordt gefiltreerd. Daarna worden gelijke hoeveelheden van een zuivere oplossing van fibrinogeen vermengd met gelijke hoeveelheden van

- a. de troebele dialysator inhoud stolt niet*
 - b. de troebele dialysator inhoud CaCl_2 stolt na 95 min.*
 - c. de gefiltreerde dialysator inhoud. . . stolt niet*
 - d. de gefiltreerde dialysatorinhoud . . . CaCl_2 stolt na 150 min.*
- Ook voor verzadigen met NaCl wordt het "zymogen" niet geheel neergeslagen. Magnesiumsulfaatplasma werd met NaCl gesatureerd. Het heldere filtraat was na 21 uur gedialyseerd te zijn, nog helder gebleven. Gelijke delen hiervan werden vermengd met gelijke delen van een zuivere fibrinogeenoplossing*
- a. met CaCl_2 stolt na 65 min.*
 - b. zonder CaCl_2 stolt niet.*

Wanneer echter MgSO_4 - of oxalaatplasma met MgSO_4 verzaadigd wordt, dan is het filtraat niet meer bij machte, ook na langdurige dialyse en bij aanwezigheid van kalkzouten enige stolling te veroorzaken. Alle werkzame stof wordt dan in de geprecipiteerde globuline gevonden. Zij stemt dus, wat haar oplosbaarheid aangaat, geheel overeen met serumglobuline;

door dialyse en door verzadiging der oplossing met NaCl wordt zij gedeeltelijk, door verzadiging der oplossing met MgSO_4 geheel neergeslagen. Evenals uit het serum neergeslagen paraglobuline steeds met fibrineferment vermengd is, zo wordt ook het "zymogeen" met paraglobuline uit het zoutplasma neergeslagen, maar terwijl in het serum, althans van sommige dieren, na saturatie met MgSO_4 nog een deel van het fibrineferment opgelost blijft, is dat bij saturatie van het plasma met MgSO_4 niet het geval met zymogeen.

De globuline, door verzadiging van MgSO_4 of oxalaatplasma, na verwijdering van het fibrinogeen, met MgSO_4 neergeslagen, werd afgefiltreerd in gedestilleerd water opgelost, daaruit weer door verzadiging met MgSO_4 neergeslagen, afgefiltreerd, op de filter met een verzadigde oplossing van MgSO_4 gewassen en daarna met weinig water in een dialysator gebracht. Aanvankelijk lost dan de globuline in de dialysator op, om daarna, als de vloeistof zeer arm aan zout geworden is, weer neer te slaan. De troebele inhoud van de dialysator bracht nu steeds stolling teweeg in zuivere oplossingen van fibrinogeen, onder voorwaarde dat kalkzouten in oplossing aanwezig waren - het heldere filtraat van de dialysator inhoud eveneens, maar steeds langzamer. In het laatste geval was ook telkens het gevormde coagulum weker en de afgescheiden fibrine geringer in hoeveelheid. Niet alleen oplossingen van CaCl_2 en CaSO_4 kunnen hierbij dienst doen, maar ook kalkwater, wanneer daarvan tenminste slechts zeer weinig wordt toegevoegd zodat de reactie niet meer dan zeer zwak alcalisch wordt.

Verder:

Men kan nu uit de van het plasma afkomstige globuline, die zelve niet de minste stolling in een fibrogeenoplossing teweeg brengt, een krachtig werkend fibrineferment bereiden. Daartoe wordt de globuline op de boven aangegeven wijze door herhaalde precipitatie met MgSO_4 van serumalbumine bevrijd, door dialyse arm aan zout gemaakt, en dan enige tijd (één à drie uren) bij een temperatuur van 25 à 35°C met een overmaat van CaCl_2 gedigereerd. Meestal blijkt het dan dat door de behandeling van het plasma met NaCl het fibrinogeen niet

volkomen verwijderd is; er vormt zich een week coagulum, dat gemakkelijk uit de vloeistof weggenomen kan worden. Dan wordt de vloeistof door dialyse van het overtollige CaCl_2 bevrijd. De globuline lost door de toevoeging van CaCl_2 wel voor een deel, maar niet geheel op.

De vloeistof is dus troebel wanneer zij in de dialysator komt en wordt nu steeds sterker troebel naarmate zij armer wordt aan zout. Daarbij wordt, evenals uit het zoutplasma het zymogeen, zo ook hier het ferment grotendeels neergeslagen. Wordt na krachtige dialyse de inhoud van de dialysator gefiltreerd, dan vertoont het heldere filtraat slechts een zeer zwakke fermentwerking, terwijl het precipitaat, met een oplossing van fibrineferment gemengd, daarin weldra volkomen stolling te weeg brengt. Dit ferment wordt door verzadigen van de oplossing met MgSO_4 volkomen neergeslagen.

Het kan dus, evenmin als het zymogeen, op de wijze die door Hammarsten voor bloedserum aangegeven is van de paraglobuline gescheiden worden. Het ferment wordt werkeloos door het op $\pm 60^\circ\text{C}$ te verhitten en ontstaat niet wanneer het precipitaat van globuline uit het zoutplasma, voordat daaraan het CaCl_2 is toegevoegd, op die temperatuur verwarmd wordt. Het onwerkzaam worden ligt dus niet aan de paraglobuline, die gelijk bekend is, door een temp. van 60°C niet veranderd wordt, maar aan een daarmee gemengde stof, die door verzadigen van de oplossing met NaCl en door dialyse grotendeels, door verzadigen met MgSO_4 volkomen wordt neergeslagen. Over het voorgaande merkt Pekelharing verder op:

Het mag daarom, naar het mij voorkomt, als bewezen beschouwd worden dat, met behulp van een kalkzout fibrineferment gemaakt kan worden uit een in zoutplasma voorkomende stof die op de wijze van globuline geprecipiteerd wordt.

Ook heeft hij een vermoeden gehad dat wat men in die tijd thrombine noemde wel eens een ander stollingsbevorderend principe kon zijn, getuige zijn opmerking:

De vraag zou intussen gesteld kunnen worden of men het recht heeft aan te nemen dat er slechts één fibrineferment bestaat. Vooreerst is de temperatuur waarbij een fermentoplossing

werkloos wordt door verschillende onderzoekers verschillend gevonden. Soms verloor de oplossing haar fibrinoplastische werking reeds door verwarming op 60°C, in andere gevallen kon zij tot 80°C of zelfs hoger verhit worden zonder haar werkzaamheid te verliezen. En hij vervolgt: In deze verschillen wordt echter door niemand, voorzover ik heb kunnen nagaan, een grond gevonden om het voorkomen van verschillende fibrinefermenten aan te nemen.

Daarna somt hij verschillende mogelijkheden op waardoor deze temperatuur verschillen zouden kunnen ontstaan en vervolgt:

Een andere grond, van meer betekenis om er aan te twijfelen of alle fibrineferment als dezelfde stof beschouwd mag worden, ligt hierin dat het ferment meestal de eigenschappen van een globuline vertoont, maar toch ook zoals Hammersten heeft aangetoond, zodanig bereid worden kan dat het noch door dialyse noch door verzadiging van de oplossing met $MgSO_4$ neergeslagen wordt.

Halliburton heeft intussen proeven beschreven (Journ. of Physiol. Vol. IX, 1888 p. 260) waarbij bleek dat uit het bloedserum van de kat en van het schaap en uit het serum van een gestold ascitesvocht van de mens, het ferment door verzadiging met $MgSO_4$ volkomen werd neergeslagen, zodat bij deze vloeistoffen een bereiding naar de methode van Hammersten niet mogelijk was. Voorts vond hij dat het filtraat van met $MgSO_4$ verzadigd paardenserum, waarin zoals bekend is, nog een ruime hoeveelheid ferment in oplossing voorkomt, na langdurige dialyse opnieuw door $MgSO_4$ geprecipiteerd kon worden en dat door het verzadigen van de vloeistof met dit zout, en het dialyseren van het filtraat driemaal te herhalen, tenslotte alle ferment uit het serum kon worden neergeslagen.

Dat Pekelharing het prothrombine niet uit cellen bereidde, maar wel dacht dat het uit de cellen kwam, blijkt uit het volgende: (Onderzoekingen 4e reeks I, p. 101) waar hij zegt: *Het komt mij voor dat het bij het onderzoek naar de werking van verschillende stoffen die in en buiten het levend lichaam de neiging van het bloed om te stollen hetzij vergroten, hetzij ver-*

minderen, nuttig zou zijn dat de aandacht zowel op de in het bloed opgeloste kalkzouten als op het van de cellen afkomstige zymogeen te vestigen. Wellicht kan daardoor iets worden bijgedragen tot de oplossing van de zo hoogst gecompliceerde problemen, waarop men bij de studie van de oorzaken der stolling van het bloed telkens stuit.

c. De plaats van Pekelharing's ontdekking in zijn tijd

Het nu volgende citaat getuigt, dat Pekelharing zich de omvang en de complexiteit van de bloedstolling duidelijk voor ogen stelde. Hij zegt: (Ibid. p. 115) dan: *Het vraagstuk van de oorzaak der stolling is zo uitgebreid en niet alleen voor de kennis van het bloed, maar ook voor de kennis van nagenoeg alle, zo niet alle dierlijke weefsels van zo groot gewicht en zo samengesteld dat er voorlopig wel niet aan te denken valt daarin een bevredigend inzicht te verkrijgen.*

Als we het werk van Pekelharing met dat van Schmidt vergelijken zien we dat de 17 jaar jongere Pekelharing zijn eerste werk over de stolling publiceert in 1891 (hij is dan 43 jaar) terwijl Schmidt in 1861 publiceert op 30 jarige leeftijd. Pekelharing is al een ervaren onderzoeker als hij aan dit onderzoek begint en heeft kennis kunnen nemen van een menigte meningen en opvattingen van eerdere werkers. Schmidt begint, als minder door de wol geverfd onderzoeker aan een veel slechter geëxploreerd gebied. Ondanks het relatief geringe verschil in leeftijd moeten we ze als onderzoekers van twee geheel verschillende generaties beschouwen. Waar Schmidt tastenderwijs voortgaat in een onontgonnen gebied, vele experimenten doet, vele dwaalwegen inslaat en uiteindelijk niet tot een conclusie kan komen heeft Pekelharing de gelegenheid en het vermogen met enkele, ogenschijnlijk eenvoudige proeven de lucht van vele onhoudbare hypothesen te zuiveren.

Gedeeltelijk zal dit het gevolg zijn van *the state of the art* in het gebied. Gedeeltelijk is het zeker ook een persoonlijkheidskwestie. Men krijgt de indruk dat de artistieke, of althans tot

het filosofische neigende Schmidt zich in zijn ondoorzichtige theorieën niet ongelukkig voelt, terwijl de heldere Pekelharing met feilloze precisie tot de juiste conclusies komt omdat deze benadering hem het beste ligt. Toch kan ook dat slechts ten dele juist zijn. Als men niet de geschiedenis van de wetenschappelijke voortgang van de bloedstolling schrijft maar die van de ontdekking van het vitamine B kan men maar al te gemakkelijk Pekelharing in de rol van Schmidt plaatsen en Eykman in de rol van Pekelharing.

Kortom, ook historisch onderzoek blijft een kwestie van benaderen, temeer daar men niet zoals bij het stollingsonderzoek het te bestuderen phenomeen, nl. de onderzoekers van die dagen zelf, in de werkelijkheid kan oproepen. Wel kan men, zoals wij al eerder deden de proeven herhalen en nagaan wat zij, in onze termen hebben gezien en daardoor beter gissen hoe zij hun waarnemingen hebben geïnterpreteerd.

Het lijdt vanzelfsprekend geen twijfel dat Pekelharing niet het prothrombine maar een mengsel van alle nu bekende stollingsfactoren in handen heeft gehad. In tegenstelling met de bevindingen bij eerdere onderzoekers, heeft men hier echter geen reden om aan te nemen dat de mogelijkheid van grote verwisselingen als die tussen thrombine en thromboplastine het beeld vertroebelt. Pekelharings proeven laten zich om te beginnen haarfijn reproduceren, en verder is zijn interpretatie, nl. dat er prothrombine in het bloed moet zitten een duidelijke minimumhypothese. Pekelharing vermoedt al dat er meer aan de hand kan zijn, maar zonder tenminste aan te nemen dat er een proenzym van het thrombine in het plasma zit, kan hij zijn proefresultaten in ieder geval niet interpreteren. Men vraagt zich af wat hij zelf van zijn vondst vond. Hij noemt het woord prothrombine nergens in een van de titels¹¹ van zijn publikaties, wat overigens toch een voortreffelijke wijze om een belangrijke vinding duidelijk te etaleren is. Waarschijnlijk las men in Pekelharings tijd nog wel geregeld de hele artikelen en beperkte men zich niet tot titels en samenvattingen zoals men nu, gesanctioneerd door de titel- en uittrekselcompilaties, zo vaak doet.

¹¹ Deze titels zijn hierachter in een tabel samengevat (zie tabel III)

Wij hebben de proef van Pekelharing vier malen herhaald om daarna de factoren gehalten van de tot het oorspronkelijke volume opgeloste neerslagen A_3 en B_3 te bepalen. Van een representatieve proef zijn de resultaten in Tabel IV samengevat. De andere drie gaven een vergelijkbaar beeld te zien, met name wat betreft het hoge gehalte van de factoren V, VII, IX en X in het prothrombine preparaat.

Het is duidelijk dat beide preparaten zoals te verwachten was in hoge mate onzuiver zijn, maar ook dat Pekelharing door het gebruik hiervan terecht tot het bestaan van prothrombine moest concluderen. Het is interessant om te zien hoezeer het *prothrombine* van Pekelharing lijkt op het *prothrombine* van Seegers. Zoals bekend heeft Walter Seegers jarenlang vastgehouden aan het idee dat de vier factoren II, VII, IX en X één molecuul, het prothrombine molecuul, vormden. Hij baseerde deze veronderstelling op zijn waarneming dat het, met de hem ten dienste staande middelen onmogelijk was deze vier factoren te scheiden. Door een toeval mocht de schrijver in 1964 getuige zijn van de dramatische confrontatie tussen Seegers en Macfarlane op het congres van het International Committee for the Nomenclature of Blood Clotting Factors in 1964 te Amsterdam. De pen van een romanschrijver zou de situatie meer recht doen dan de mijne, ik zal dan ook niet trachten tot een aedequate beschrijving te komen maar alleen herinneren hoe Seegers, door de vriendelijke maar onontkoombare oppositie van Macfarlane, Esnouf en anderen gedwongen toe te geven dat het concept dat hij sinds het begin van de dertiger jaren gekoesterd had niet houdbaar bleek in een heftige emotionele uitbarsting van zijn onvrede met de situatie blijk gaf.

Men kan zonder enige overdrijving zeggen dat Seegers en Pekelharing vrijwel hetzelfde *prothrombine* voor de geest hadden. Ook al wist Seegers inmiddels oneindig veel meer van de bloedstolling dan Pekelharing ooit zou weten. De ontdekking van Pekelharing heeft dus tot het jaat 1964 in gezaghebbende kringen volledig doorgeklonken, zij het zonder dat zijn naam erbij bekend was.

Het is merkwaardig om te zien dat de gebeurtenis die in 1964

voor het eerst mijn belangstelling wekte, niet alleen voor de bloedstolling maar ook voor de geschiedenis van haar ontsluiting en de persoon van de mannen die daarvoor verantwoordelijk waren, dat deze gebeurtenis uitvloeisel was van Pekelharings originele waarneming. Uit zijn bewijsvoering is weinig twijfel te proeven en toch blijft men een duidelijker, vooral internationaal poneren van zijn vinding missen.

TABEL III

Lijst van Pekelharings publikaties van de bloedstolling in internationale tijdschriften

1891	Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes Internationaler Beitrag zu Rudolph Virchow's Festschrift <i>1</i> 433
1892	Ueber die Gerinnung des Blutes Deutsche med. Wochenschrift <i>10</i> 1133
1895	Ueber die Beziehung des Fibrinfermentes aus dem Blutserum zum Nucleoproteid welches aus dem Blutplasma zu erhalten ist Centralbl. Physiol. <i>9</i> 102
1903	Met W. Huiskamp Die Natur des Fibrinferments Zeitschr. physiol. Chem. <i>39</i> 22
1908	Ein Paar Bemerkungen über Fibrinferment Biochem. Zeitschr. <i>11</i> 1
1913	Das Aktivieren von Blutserum Zeitschr. physiol. Chem. <i>85</i> 341
1914	Ueber den Einfluss von Phosphatiden auf die Blutgerinnung Zeitschr. physiol. Chem. <i>89</i> 22

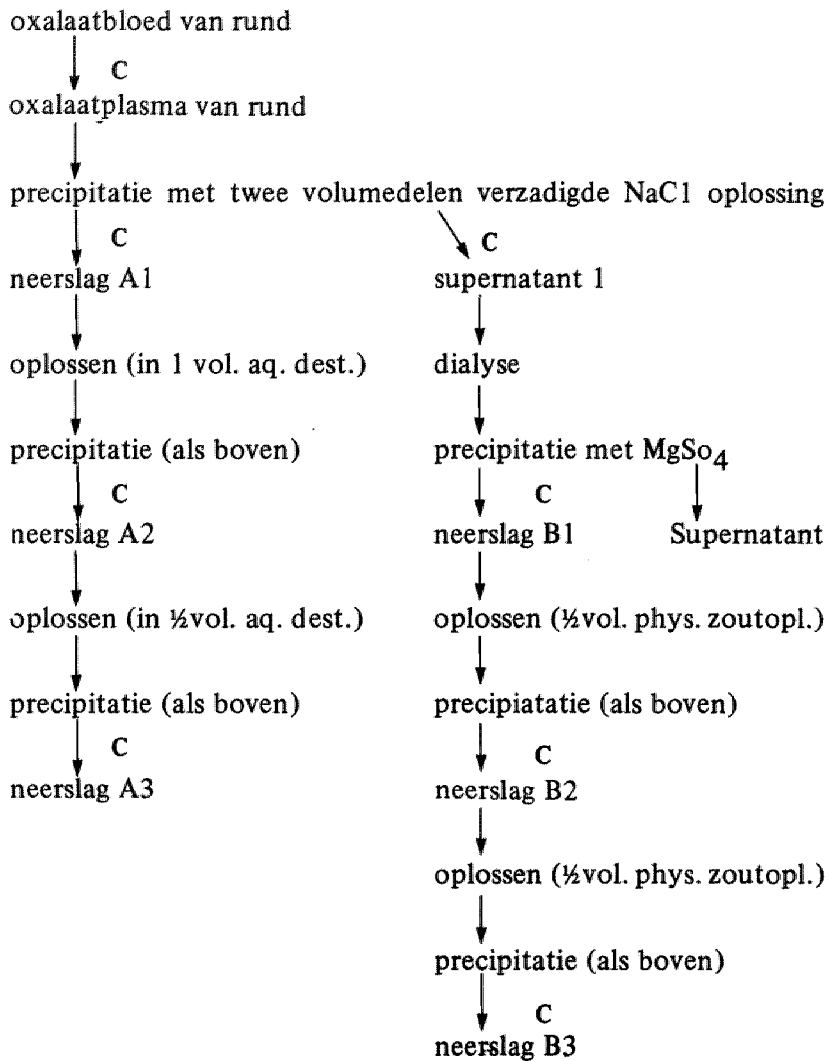
TABEL IV

Analyse van het fibrinogeen preparaat en het thrombinepreparaat bereid volgens Pekelharing

Stollingsfactor	Fibrinogeen preparaat	Prothrombine preparaat
I	0.67 mg/ml	0.02 mg/ml
II	0.4 %	24 %
V	12 %	17 %
VII	8 %	35 %
VIII	4 %	4 %
IX	0.7 %	19 %
X	12 %	32 %

d. Wat heeft Pekelharing waargenomen?

De essentiële proef van Pekelharing kan men a.h.v. samenvatten:



Het opgeloste neerslag A3 stolt niet door toevoeging van Ca^{++} , maar wel door toevoeging van thrombine.

In het opgeloste neerslag B3 kan men door toevoeging van Ca^{++} hoogstens een lichte fibrinevorming waarnemen maar altijd ontstaat er een krachtige thrombineoplossing. Verhitten van het opgeloste neerslag B3 vóór de recalcificatie verhindert de thrombinevorming.

(C=centrifugatie).

e. Hoe stelde Pekelharing zich het prothrombine voor?

Het zou mooi zijn als we hier de discussie over Pekelharings ontdekking konden afsluiten. Welhaast bij toeval echter zijn wij in staat ons een duidelijk beeld te vormen niet alleen van wat Pekelharing gedurende zijn werk aan thans nog geldige inzichten had verworven, maar ook van wat hij nog niet wist of waarover hij sindsdien achterhaalde opvattingen koesterde. In 1919, een jaar na zijn emeritaat publiceert hij *Some remarks on enzymes*, dat hij a.h.v. begint: *The remarks put forward in this paper on the comprehensive subject of the action and the nature of enzymes were intended as a guide for a lecture I was prevented from delivering. Now that I am no longer in a position to participate in experimental inquiry I feel inclined to publish them as a concise, and, it must be added, as a very incomplete compendium of the conceptions I derived from the work of others and partly also from my personal investigations.*

Na een uitgebreide inleiding waarin hij aantoont dat Johannes Baptist van Helmont (1577-1644) de eerste is die het concept ferment in de moderne zin gebruikt voor wat zij nu enzymen van het spijsverteringskanaal noemen en uitgebreide beschouwingen over pepsine, lipases en suikersplitsende enzymen komt het thrombine ter sprake. Hij zegt: *Blood-plasma protected from coagulation in one way or other, does not contain thrombin. It does contain, however, a mother substance of it that by the addition of limesalt, is converted into thrombin. From such a plasma may be prepared a nucleo-proteid that can be converted into thrombin, with the aid of lime.* Maar gaat even later verder: *Not only nucleoproteids of the blood-plasma, but also those prepared from all sorts of organs, thymus, liver, kidney, testis, muscles, spleen, glandula submandibularis are capable of coagulating, as soon as they combine with lime, a fibrinogen solution in quite the same way as the thrombin of the bloodserum. Not all workers have been in a position to confirm this experience. This proved to be due to the fact that they did not purify the nucleoproteids and the fibrinogenous*

matter as well as could be, but used for their experiments extracts of organs and bloodplasma, fluids contraining a number of other substances, which could unhibit or even prevent the formation of fibrin. The nucleoproteids from which the thrombin is evolved that makes the blood coagulate, when it is drawn from the body, are produced by the corpuscles floating in the blood, in the first place by the blood-platelets, which are injured on issuing from the vessels. Then the nucleoproteid in combination with the limesalts in the blood, forms thrombin. On injection of not too small a quantity of nucleoproteid into the blood of a healthy animal, notably a rabbit, will evolve, with the aid of limesalts present in the blood, thrombin and consequently fibrin in the flowing blood by which the blood-vessels are obstructed.

Hier zien we dat met grote waarschijnlijkheid Pekelharing het prothrombine verwart met allerhande preparaten met thromboplastische activiteit zoals die gemakkelijk uit verschillende organen bereid kunnen worden.

Met andere woorden: De thromboplastine-achtige weefselextracten die Schmidt en anderen gedurende een halve eeuw op dwaalsporen hadden geleid en verhindert hadden de ware aard van het thrombine duidelijk te laten worden vóór Hammersten en Pekelharing hier klaarheid schiepen, zijn terug. Zij zijn slechts één stap in het stollingsschema opgeschoven, zelfs in de gedachtenwereld van de ontdekker van het prothrombine, zelfs 15 jaar na de hypothese van von Morawitz. Een vondst als deze doet ons nogmaals beseffen hoe betrekkelijk de waarde kan zijn van het toekennen van bepaalde ontdekkingen aan bepaalde onderzoekers.

Weliswaar kwam Buchanan tot de juiste conclusie over de werking van thrombine en op grond van de goede proeven, maar uit zijn eigen proeven en vooral uit die van Schmidt blijkt dat niemand het in die tijd van thromboplastine kan afgrenzen. M.a.w. Buchanans thrombine is het onze niet, al kan het er ook niet van onderscheiden worden.

Evenzo is Pekelharings prothrombine begrip duidelijk verschillend van het onze, ja zelfs van dat van Seegers.

Zo goed als Pekelharing het begrip thrombine modificeerde van het vage 19e eeuwse concept tot iets dat vergelijkbaar is met ons huidige begrip, evenzo zal de ware aard van het door Schmidt gepostuleerde en door Pekelharing aangetoonde prothrombine pas in de halve eeuw na het verschijnen van Pekelharing's laatste artikel langzaam duidelijk worden. Wanneer men zich hier rekenschap van geeft kan het niet anders of men wordt getroffen door klaarblijkelijk geweldige ondoorzichtigheid van dit soort fysiologische problemen op het moment dat zij zich als eerste vraagstelling aan de onderzoeker opdringen. Meer nog dan naar de hier of daar geslaagde stap voorwaarts die aan één bepaalde onderzoeker kan worden toegeschreven, bewonderen wij de continue inspanning van al die onderzoekers die aan het oplossen van deze problemen hun krachten wijden, met het uiteindelijke resultaat dat men op basis van de verkregen inzichten allerlei ziekten beter kan behandelen.

Aan Buchanan, aan Schmidt, aan Pekelharing en aan tientallen latere onderzoekers is het b.v. te danken dat de eens zo gevreesde veneuse thrombose nu een praktisch bezworen ziektebeeld genoemd kan worden. De doeltreffende bestrijding van de arteriele thrombose, op dit moment de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse maatschappij, zal eens te danken zijn aan deze zelfde onderzoekers en aan de honderdtallen meer die zich op dit moment aan het hemōstase en thrombose onderzoek wijden.

HOOFDSTUK VI

HET LEVEN VAN CORNELIS ADRIANUS PEKELHARING

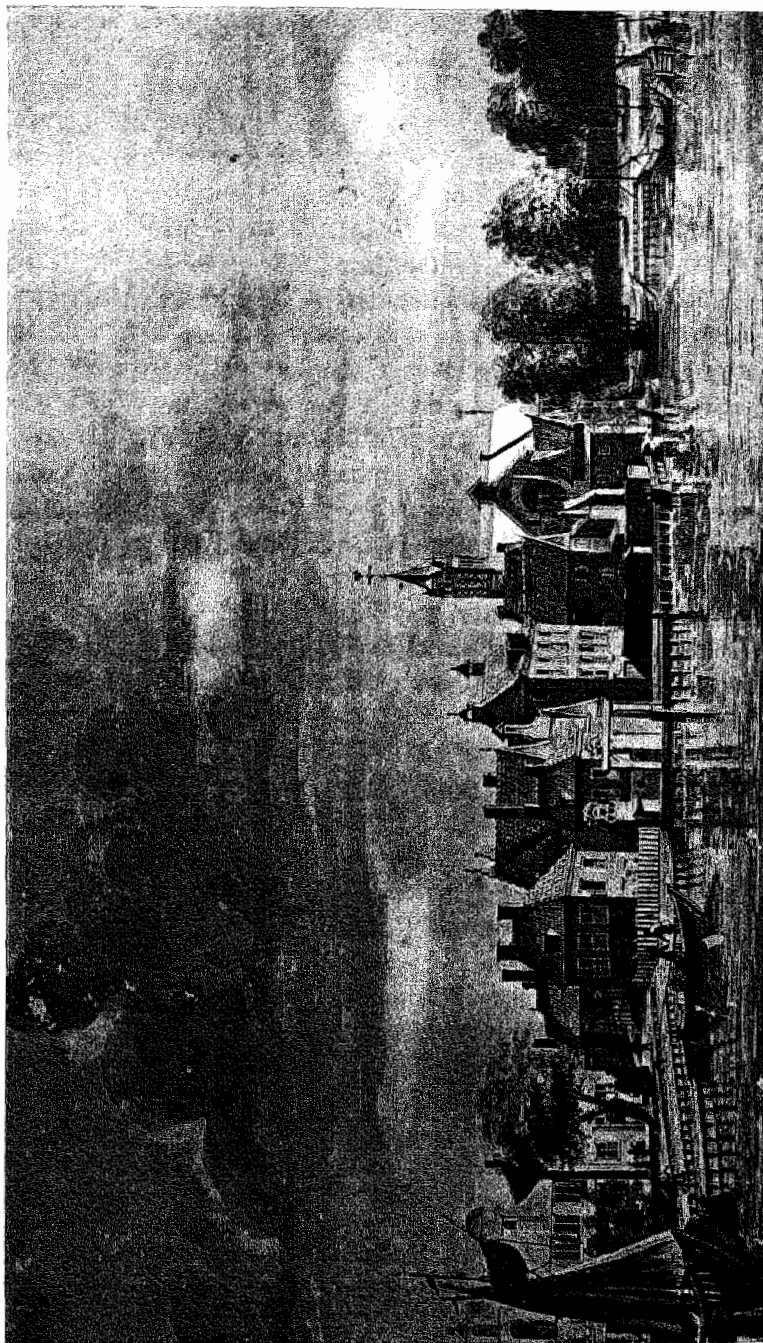
- Par. 1. Jeugd te Zaandam
- Par. 2. Studietijd
- Par. 3. Eerste praktijkjaar en arts te Leiden 1872-1878
- Par. 4. De jaren aan de Rijks-veeartsenijschool te Utrecht 1878-1881
- Par. 5. Hoogleraar aan de Med. fac. der Rijks Univ. te Utrecht 1881-1918
- Par. 6. Pekelharing en de beri-beri
- Par. 7. De jaren in het Physiologisch Laboratorium 1888-1918
- Par. 8. Pekelharing, de med. opleiding en de Mij der Geneesk.
- Par. 9. Omstreeks de eeuwwisseling en later

a. Jeugd te Zaandam

Cornelis Adrianus Pekelharing werd op de 19e juli 1848 te Zaandam geboren als zoon van Cornelis Pekelharing, Medicinae Doctor en Johanna van Ree.

Het geslacht Haringh was afkomstig uit Zaandam. Het bezat daar reeds in de 17e eeuw enige olieslagerijen en begaf zich in deze tijd ook in de olie en lijnzaad handel, een branche die toen van groot economisch belang was.¹²

¹² De lijnolie wordt gewonnen uit de zaden van het vlas. De vlasplant (*Linum usitatissimum*) werd in Holland en België doch ook in Bohemen, rond Archangel en in Egypte verbouwd. De olie behoort tot de drogende vette oliën en wordt uit het zaad bereid. Eeuwenlang is ze gebruikt voor verlichting en als verfbasis. De zaden van het vlas zowel als de olie werden in de geneeskunde gebruikt. Het lijn-



Afb. 15: Gezicht op de Dam te Zaandam uit de Voorzaan. E. Breukelaar 1730

Van de twee broers Arijs en Jilles Haringh ging Jilles zomers op walvisvaart bij Groenland. Hij werd daarom in Zaandam Pekelharing genoemd en deze naam bleef ook daarna de familienaam van zijn nakomelingen. Zij bleven anderhalve eeuw geziene handelaars in de Zaanstreek. Cornelis Pekelharing was de eerste dokter in de familie.

In de Franse tijd was de klad gekomen in de lijnzaadbranche. Na vele generaties werd daarom de familietraditie onderbroken en verkoos een Pekelharing een academische studie boven de handel. Zijn studiekeuze toonde echter nog een duidelijke praktische inslag. Hij besloot plattelandsheermeester te worden, en liet zich daartoe inschrijven aan het Atheneum Illustre te Amsterdam.¹³

zaad vooral bij ontstekingen van de urinewegen, de olie voor verzachtende lavementen en bij verbrandingen.

De lijnkoeken die overbleven na uitpersing van het zaad dienden tot veevoer maar werden ook vermalen tot lijnzaadmeel. Dit lijnzaadmeel was de grondstof bij de vervaardiging van lijnzaadpappen in de farmacie en werd toegepast bij de bereiding van zepen en vernissen.

¹³ De geneeskunde werd aan het Atheneum Illustre voor het eerst onderwezen door Blasius, na zijn benoeming in 1660. Dat wilde niet zeggen dat er van toen af aan een reguliere medische faculteit bestond. Integendeel. Bij besluit van 1679 werd het onderwijs in de geneeskunde aan het Atheneum, "gemortificeerd" maar daarmee niet uit Amsterdam gebannen omdat het chirurgijns-gilde zijn eigen professoren, zoals Tulp en Ruijsch behield. Lange jaren zijn er wat onduidelijke verhoudingen tussen het Collegium Chirurgicum en het Atheneum. Daarin komt pas enige duidelijkheid als in 1755 de hoogleraren Roëll, Burman en Camper aan het Atheneum worden benoemd en het onderwijs daar onder één noemer trachten te brengen met dat van het Collegium Chirurgicum en het Collegium Medicum. Pas in 1798 worden beide laatste lichamen opgeheven en komt het geneeskundig onderwijs centraal bij het Atheneum. Als stiefkind overigens want eerst sinds 1832 bestaat er een Genees-Heel en Verloskundige school die als het aequivalent van een medische faculteit kan worden gezien en waarvan D.J. van Lennep, de rector magnificus, bij het tweede eeuwfeest van het Atheneum, gewag maakt in zijn herdenkingsrede, als een volwaardige tak van de jubilerende school.

In die tijd begon Cornelis Pekelharing zijn studie. Tijdens zijn studietijd raakte Cornelis Pekelharing geïnteresseerd in de leer van de smetstoffen doordat zijn leermeester Prof. Van der Breggen¹⁴ hem opdracht gaf een artikel daarover van de hand van Naumann (Bonn) te vertalen. Zo'n vertaling was noodzakelijk om de stof toegankelijk te maken voor de vele platte-landsgeneesheren, opgeleid aan een chirurgijnsschool "oude stijl" die het Duits evenmin als het Latijn of Grieks beheersten, misschien slechts een mond vol Frans.....

De vertaling van het artikel van Naumann was aanleiding voor Cornelis Pekelharing meer literatuur over de smetstoffen te bestuderen. De materie interesseerde hem bijzonder en daar een en ander ook de instemming van Prof. van der Breggen had, besloten zij dat hij hierover een dissertatie zou schrijven. Het werk handelt over de dampen die uit de moerassen opstijgen en die op deze wijze besmetting zouden veroorzaken. Zoals bekend meende men toen ter tijd, dat ziekten als malaria door zulke dampen zouden ontstaan en verspreid worden. Zijn proefschrift was getiteld *De effluviis pahudosis*.¹⁵ Hij promoveerde bij Prof. van der Breggen en verdedigde zijn proefschrift voor de Senaat van de Utrechtse Hoogeschool in 1837, het Atheneum Illustre te Amsterdam kende immers het JUS PROMOVENDI niet.

Na zijn promotie ging Cornelis in de leer bij Dr. Baltus van Ree te Oostzaan. Ook toen al zal de academische opleiding niet helemaal bij de praktijk van alledag hebben aangesloten en was een leerperiode bij een ervaren practicus noodzakelijk. De jonge dokter maakte daar kennis met Johanna van Ree, de dochter van zijn leermeester.

Na zijn verloving in 1839 trouwden zij in 1840. Zijn vrouw wist maar al te goed wat de praktijk van een dokter op het platteland betekende met te dien tijde slechte wegen en vervoermiddelen in het Zaanse waterland. In het jonge gezin

¹⁴ Frans van der Breggen Cornelisz, wordt in 1784 te Leiden geboren en in 1817 benoemd tot Professor pathologiae et medicinae forensis aan het Atheneum Illustre. Hij nam ontslag in 1842 en overleed in 1843.

¹⁵ Over de moerasdampen.

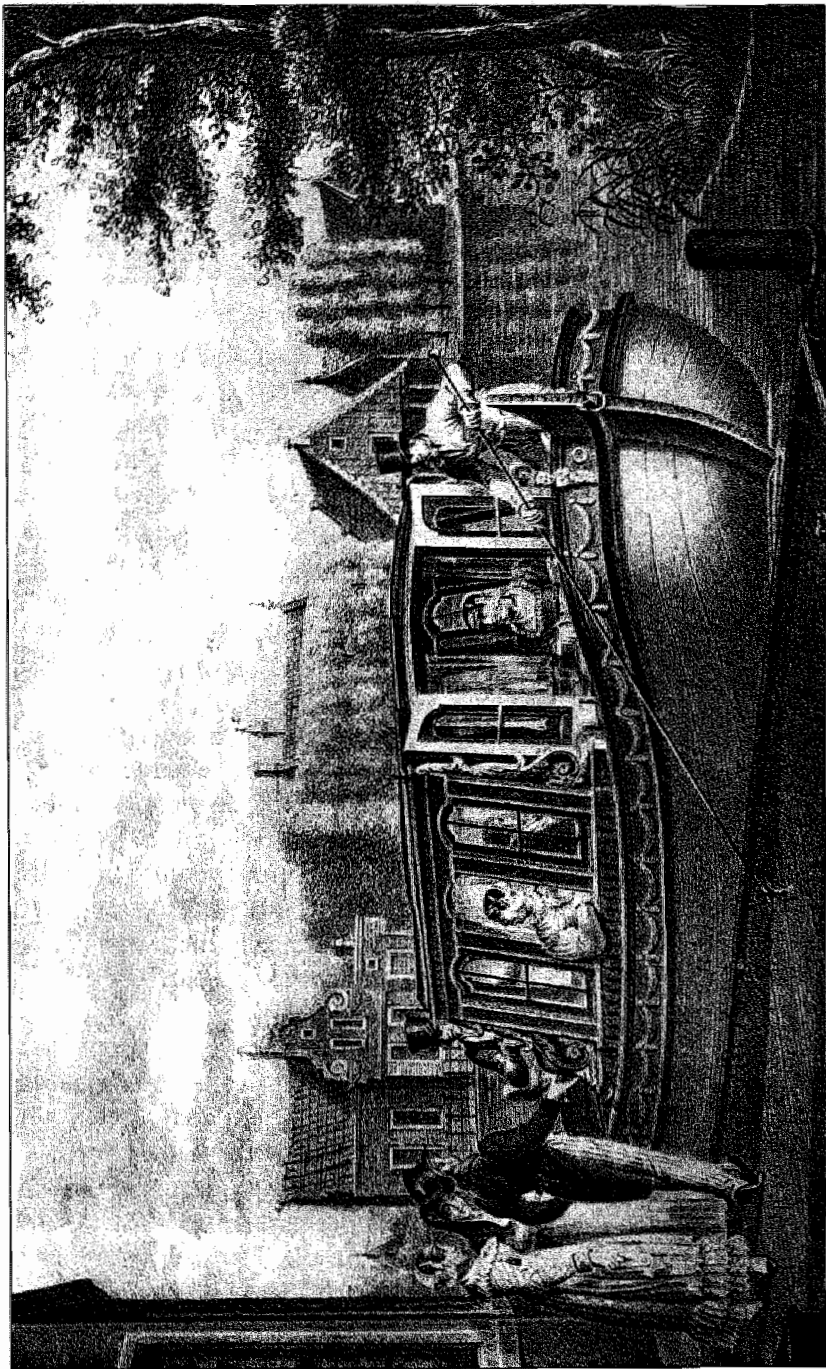
werd eenvoudig geleefd en hard gewerkt om aan de kinderen een goede opvoeding te kunnen geven en in de nabije toekomst de zoons te kunnen laten studeren.

Johanna van Rée wordt ons geschetst als een verstandige en zeer praktische huisvrouw, die zich geheel aan haar groot gezin wijdde, zonder veel ontspanning te kennen. Wat men in die tijd al ontspanning noemde bestond uit niet veel anders dan een enkele bijeenkomst met vriendinnen, het z.g. "kransje" en een sporadisch bezoek aan familie buiten de stad. Het beeld zoals ons dat van een middenstandsfamilie in b.v. de Camera Obscura geschetst wordt. De familie woonde in een oud, kapitaal stenen huis dat in 1707 werd gebouwd aan de Westkant van de Voorzaan, temidden van houten huizen. Vroeger was er naast dit huis een scheepstimmerwerf, doch deze werd later geliquideerd en in een tuin veranderd. Daarna werd deze tuin bij het huis getrokken.

In het zich uitbreidend gezin groeide de jonge Kees voorspoedig op. Als het genotype van de mens voor zijn levensloop van overwegende betekenis is, zal zijn fenotype toch in hoge mate worden bepaald door de omgeving waarin hij opgroeit en zich geestelijk ontwikkelt.

Door hun zorgvuldige opvoeding hadden zijn ouders grote invloed op hem. Zijn vader was weliswaar een geleerde geneesheer van de oude stempel, doch zonder speciale wetenschappelijke interesse. Hij had een uitgebreide praktijk die lichamelijk veel van hem eiste. Zonder een bepaalde ontspanning of zelfs vakantie werkte hij onafgebroken naar beste weten aan het heil van zijn patiënten die hij zeer geregeld bezocht. Voor zover de tijd het toeliet las hij 's avonds vaktijdschriften om op de hoogte der geneeskunst te blijven.

De lagere school was in Zaandam zeer eenvoudig ingericht met een niveau dat juist voldoende was om een ijverige en begaafde leerling in staat te stellen "verder te leren". In feite kwam het er op neer dat een leerling voldoende inzicht en doorzettingsvermogen moest bezitten, om zich door studie eigen te maken wat aan hulpmiddelen bij het onderwijs ontbrak. Cornelis Adrianus, kortweg Kees, hoorde tot die leerlingen. Hij had



Afb. 16: Glazen jachtje in de Achterzaan pmstreeks 1830

zes broers en een zuster en kwam dus uit een, wat we in deze tijd groot gezin zouden noemen. Hij was de derde zoon in het gezin. Zijn zuster was jonger dan hij.

De jonge Kees kwam nadat hij de lagere school in Zaandam gevolgd had, eerst bij de Heer Fortanier die later werd opgevolgd door de Heer Eykman op de "Franse school", die we als voortgezet lager onderwijs kunnen beschouwen. Na deze "met vrucht" gevolgd te hebben ging hij naar de hierop aansluitende Latijnse school van Dr. Jacob Roos. Deze was een erkend autoriteit op onderwijsgebied en hij heeft enige latere hoogleraren van naam op zijn school voor hun studentenloopbaan opgeleid. Zo ook Kees Pekelharing, die op zijn zeventiende jaar het admissie-examen van de hogeschool aflegde in oude en nieuwe talen benevens de wiskunde en hiervoor met glans slaagde. De opvoeding van Kees is waarschijnlijk gematigd vooruitstrevend geweest. Zijn vader was opgevoed in den Haag waar nog oude regenten tradities heersten, die aan de samenleving een aristocratische tint gaven. Zijn moeder Johanna van Ree was een meer democratische geest gewoon. Zij stamde uit een Keezenfamilie¹⁶, zoals er in de Zaanstreek, vanouds een progressief industriegebied, vele voorkwamen.

Godsdienstig behoorde het geslacht Pekelharing tot de verdraagzame, rustige doopsgezinden. Johanna, ofschoon van huis uit Nederduits Hervormd, voelde zich, evenals later haar zoon Cornelis Adrianus, weinig tot de streng Calvinistische leer aangetrokken, zomin als haar ouders waarschijnlijk. In de meer "liberaal" gezinde Keezenfamilie heersten waarschijnlijk vrijere opvattingen. Dit neemt niet weg, dat men de zaken des geloofs in de familie Pekelharing wel ernstig nam, getuige het feit, dat de oudste zoon Dirk in Amsterdam theologie ging studeren en later predikant bij een doopsgezinde gemeente in Friesland werd.

Ofschoon het doktersgezin niet direct een brandpunt van religie of politiek was zullen er stellig gesprekken zijn gehouden

¹⁶ Keezen waren Patriotten, een politieke stroming die tegen het einde der 18e eeuw ontstond. Het is een bijnaam (in feite scheldnaam) die de aanhangers van het Oranjehuis aan hun tegenstanders, de Patriotten gaven.

over geloofszaken. Waarschijnlijk zullen de "moderne" opvattingen in de theologie, die vooral na 1860 opkwamen, er vrij enthousiast ontvangen zijn. Kees heeft echter zijn vader niet in het geloof kunnen volgen en de godsdienst betekende in zijn leven weinig voor hem.

b. Studietijd

Kees Pekelharing deed dus toelatingsexamen tot de Universiteit in 1865. Zijn vader vond hem echter nog te jong om hem alleen naar Leiden te sturen, zodat hij daar eerst een jaar later als student aankwam, waar ook zijn oudere broer Baltus staatswetenschappen studeerde en waar hij als lid van het Studentencorps werd ingeschreven.

Hij heeft de tijd van zijn 17e tot zijn 18e jaar echter niet onbenut gelaten en naar hij later vertelde reeds toen, thuis ijverig gewerkt in biologie, natuur- en scheikunde.

De leermeesters van de student Kees Pekelharing in Leiden waren de hoogleraren P.L. Rijke voor natuurkunde, A.H. van der Boon Mesch¹⁷ voor scheikunde, J. van der Hoeven voor zoölogie en W.F.R. Suringar voor botanie.

De colleges anatomie en fysiologie werden door de hoogleraar A. Heynsius¹⁸ gegeven.

¹⁷ Inderdaad, de van der Boon Mesch die (of liever wiens vrouw) er de directe oorzaak van was dat de veelbelovende theologie student J.J. van der Linde naar Engeland moest vluchten om daar een carrière als schoolmeester te vinden, onder welke naam wij hem ook in de Nederlandse poëzie terugvinden.

¹⁸ Adrianus Heynsius was op 8 april 1831 te Moordrecht geboren. In 1848 werd hij ingeschreven als student in de geneeskunde en in de wis- en natuurkunde te Utrecht. Hij studeerde daar met een nadrukkelijke voorkeur voor de chemie en de fysiologie, bij G.J. Mulder, de eerste Nederlandse fysiologisch-chemicus. Donders de voornaamste fysioloog en oogheekundige en Schroeder van der Kolk, dezelfde wiens proefschrift over de bloedstolling wij op pag. bespraken.

Hij promoveerde in beide faculteiten, in de eerstgenoemde op een proefschrift, "De sussurorum vascularium explicatione physica", (Over de fysische verklaring der vaatgeruischen) in 1854 en in de

De anatomie was destijds het voornaamste leervak en de fysiologie werd door dezelfde hoogleraar in de tweede plaats onderwezen, een toestand die wij heden ten dage eerder zouden om draaien, maar die ook reeds Heynsius zelf al als moderner moet hebben gezien.

De klinische hoogleraren te Leiden in Pekelharing's studententijd waren G.C.B. Suringar en J.C.G. Evers voor het klinisch onderwijs dat toen ter tijd hoofdzakelijk de interne geneeskunde omvatte en J.A. Bogaard voor de pathologische anatomie. A.E. Simon Thomas voor de verloskunde, D. Doyer voor de oogheelkunde en M. Polano voor de chirurgie.

Cornelis Adrianus heeft, daar hij in 1866 aankwam, zijn opleiding genoten volgens de nieuwe gang van zaken, zoals deze geregeld werd bij de geneeskundige wetten van Thorbecke in 1865. Tijdens het tweede ministerie onder Thorbecke (1862-

laatstgenoemde op een dissertatie "Over de eiwitachtige lichamen" in 1853.

In 1856 werd hij directeur van het kersverse laboratorium voor fysiologie en pathologie te Amsterdam gevestigd in een keukentje in het Binnengasthuis. In 1858 werd hij te Amsterdam hoogleraar in de fysiologie en pathologie aan het Atheneum Illustre, een leerstoel, die hij aanvaardde met een rede getiteld "De vertering van weelde in de dierlijke huishouding" een modern aandoend onderwerp, evenals de rede waarmee hij in 1866 zijn ordinariaat in Leiden aanvaardde: "Over het tegenwoordig standpunt der fysiologie en haar verband met de geneeskunde". Ook in Leiden heeft hij de fysiologie als zelfstandig leervak gevestigd. In al zijn werken blijkt zijn interesse voor de chemie der "dierlijke eiwitstoffen", en de fysiologie van de bloedsomloop. Met Donders behoort hij tot de eerste fysiologen van Nederland, afgezien van een voorloper als Jacob Moleschott, die in 1848 reeds in navolging van Johannes Müller (1801-1858) de zelfstandigheid van de fysiologie opeiste. Bij de viering van het derde eeuwfeest van de stichting der Leidse Academie, hield Heynsius als rector magnificus een feestrede, getiteld: "over de zelfstandige beoefening der wetenschap". Zijn: "Verslagen van het fysiologisch laboratorium te Amsterdam" en "Verslagen van het fysiologische laboratorium der Leidsche hogeschool" waren zeer belangrijke bijdragen tot de fysiologie. Het fysiologisch laboratorium dat onder Heynsius leiding in Leiden werd gebouwd, kon toentertijd met de beste in het buitenland vergeleken worden.



Afb. 16: Franciscus Cornelus Donders (1818-1889)

1866) kwamen de nieuwe wetten tot stand. Deze regelden o.a. de eisen tot bevoegdheid en praktische bekwaamheid van hen die door een Staatscommissie tot arts werden bevorderd. Deze nieuwe toestand moest zich nog aanpassen aan de oude regeling, dus aan die vóór 1865, toen aan de promotie nog de effectus civilis (wettelijke bevoegdheid verbonden aan een (universitair) diploma) was verbonden, maar de opleiding ook door b.v. een college van chirurgen kon worden verzorgd. Het gevolg hiervan was dat de artsenopleiding na de invoering van deze wetten, eveneens in 1865, voorgoed bij de medische faculteiten der Universiteiten terecht is gekomen. De genoemde Staatscommissie werd opgeheven, toen in 1921, het afnemen der artsenexamens aan de medische faculteiten der Universiteiten werd opgedragen.

Cornelis Adriaansz. had eerst het candidaatsexamen in de natuurfilosofie afgelegd. Hij deed dit na twee jaar en vervolgens eveneens na twee jaar, dus in 1870, het medisch candidaatsexamen (toenmaals, propedeutisch en groot mathesis genaamd). Dit examen omvatte de botanie en zoölogie, de chemie en de fysica, terwijl voor het onderdeel "groot mathesis" de kennis van o.a. de "hogere wiskunde" (differentiaal en integraal rekenen) en astronomie vereist was.

In de laatste twee jaar legde hij zich toe op de doctoraalstudie. In 1871 werd Pekelharing, kort na zijn medisch candidaatsexamen, assistent van Heynsius op diens fysiologisch laboratorium.

In mei 1872 volgde het doctoraal examen en kort daarna het staatsexamen, zoals dit toen bij de meergenoemde wet van Thorbecke geregeld was en dat nog niet in een eerste en tweede deel was gesplitst.

Het staatsexamen werd in dat jaar (1872) in het Binnengasthuis te Amsterdam afgenomen. De vakken waarin de candidaat werd geëxamineerd waren anatomie en fysiologie, histologie en fysiologische chemie. Verder waren er o.a. fysische en chemische diagnostiek, pathologische anatomie, chirurgie, oogheelkunde, interne geneeskunde en verloskunde.

Hij slaagde na een zeer zwaar examen en men fluisterde dat

een zekere animositeit onder de klinische examinatoren, die van verschillende herkomst waren, hieraan niet vreemd was. Cornelis Adriaansz. verklaarde na afloop van het examen dat hij doodmoe was!

c. Eerste praktijkjaar en arts te Leiden 1872-1878

In 1873, het jaar na het afleggen van zijn artsenexamen, nam Pekelharing in de zomer de praktijk van zijn vader in Zaandam waar. Zijn vader ging een buitenlandse reis voor zijn genoegen maken. Het was de eerste en de laatste van zijn leven want hij overleed in januari van het hierop volgend jaar.

De omgang van de jonge dokter met de patiënten was een succes zodat hij wilde proberen zijn theoretische en zijn praktische begaafdheden te combineren door zich in Leiden als huisarts te vestigen en tevens assistent op het fysiologische laboratorium te blijven. Dit bleek mogelijk. Hij kon niet alleen assistent blijven maar werd tevens in staat gesteld een proefschrift te bewerken op het fysiologisch-anatomisch laboratorium. Naast idealistische motieven zijn er ongetwijfeld ook economische geweest.

Bij zijn clubgenoot en collega Dr. J. Campert had hij te Zutphen kennis gemaakt met diens zuster. Later kwam zij te Zaandam logeren en hier leerde hij haar beter kennen. Zij verloofden zich in 1872 en trouwden de 14e juli 1873. Willemine Geertruida Campert wordt ons geschetst als weliswaar niet geleerd, maar, door haar natuurlijke vrolijkheid en gezond verstand een voortreffelijke echtgenote. Zij heeft hem vijf kinderen geschonken. In Leiden was Pekelharing's naam spoedig gevestigd. Zijn renommee als wetenschappelijk onderzoeker volgde snel, toen hij op 18 mei 1874 zijn dissertatie, getiteld: *Over ureum bepaling in bloed en weefsels* had verdedigd en "cum laude" tot medicinae doctor was gepromoveerd. Zijn promotor, de hoogleraar A. Heynsius noemde het proefschrift later: *een dissertatie zelfstandig bewerkt en in de juiste vorm gegoten zoals een promotor zelden beleefd*.

Zijn proefschrift gaf blijk van nauwkeurig en kritisch weten-

schappelijk werk en liet, zoals later zal blijken, niet na de aandacht te trekken. Het salaris dat hij van het rijk ontving als: "adjutor in museo physiologico" was niet voldoende om erop te trouwen. Dit was zeker mede een reden om de praktijk naast het assistentschap te beoefenen. Zoals men ook heden nog vaak ziet eiste de praktijk hem steeds meer op, reden waarom hij in 1876 als assistent van Heynsius bedankte.

Toch vond hij in de huisartsenpraktijk op den duur geen voldoening. Hij moest bij het stellen van zijn diagnoses en bij zijn medicaties met teveel onbekende gegevens werken of kortsluiting maken naar de weinig wetenschappelijk gefundeerde, gebruikelijke behandelingsmethoden. Weliswaar had hij zijn colleges algemene en fysiologische pathologie met succes gevolgd, doch deze vakken waren nog te weinig ontwikkeld om een directe verbinding met de praktijk mogelijk te maken. Het was nog alles behalve de "Cellulairpathologie" van Virchow of een voorloper van de experimentele pathologie van Cohnheim. De fysiologische pathologie liet het aan het ziekbed nog te vaak afweten. Maar ook de fysische diagnostiek van Traube in Berlijn en de chemische diagnostiek van Stokvis, hoogleraar in de pathologie in Amsterdam en één van de eerste leerlingen van Heynsius, kwamen in de praktijk bij het onderzoek van de patient te weinig tot hun recht.

De pathologische anatomie die althans de controle achteraf had kunnen leveren van zijn diagnoses der ziektegevallen, nam onder Prof. J.A. Bogaard extraordinarius voor dit vak, nog een heel bescheiden plaats aan de Leidse academie in en kwam in het dagrooster het laatst aan de beurt. Weliswaar genoot hij van de zijde van zijn patienten een groot vertrouwen als geneesheer, maar zijn verantwoordelijkheid als arts drukte hem nochthans te zwaar, juist omdat de praktijk zo weinig wetenschappelijk gefundeerd was. Bovendien voelde hij een blijvende drang, zelf medisch wetenschappelijke vraagstukken op te lossen door het experiment. Alles bijeen maakte dat hij zich in zijn huisartsenpraktijk steeds minder gelukkig ging voelen.

d. De jaren aan de Rijks-veeartsenijschool te Utrecht,
1878-1881.

Utrecht was in de jaren zeventig van de vorige eeuw een stad van rond 60.000 inwoners en het type van een deftige woonplaats met traditie. In de aloude bisschopsstad zetelde sinds 1853 weer een aartsbisschop. De stad was echter ook voor de Nederduits Hervormde Kerk een belangrijk steunpunt gebleven. Er waren centrale inrichtingen van het Rijk gevestigd zoals de Munt, het grootste en voornaamste Militaire Hospitaal en de Veeartsenijschool.¹⁸ Van de grootste betekenis voor de stad was nog steeds haar hogeschool, die tijdens de debatten in de tweede kamer der Staten Generaal over de hervormingen van het universitair onderwijs, (2e Ministerie Thorbecke, 1862-1866) voor de stad behouden was gebleven.

Donders¹⁹ was in die dagen een centrale figuur aan de universiteit.

¹⁸ De veeartsenijschool was in 1819 door Willem I gesticht. Zij was geen faculteit van de hogeschool, maar een aparte instelling die onder het ministerie van landbouw ressorteerde. Pas in 1926 werd zij bij de universiteit als 6e faculteit ingelijfd. Niet zonder protest overigens van een aantal van haar (hoog)leraren die, terecht, de knappe beurs- van het ministerie van onderwijs duchtten. Maar kennelijk was het zoals we zullen zien omstreeks 1875 en later ook weer niet zo dat de hoogleraren van de faculteit der geneeskunde niet een belangrijke medezeggenschap hadden in de benoemingen aan de veeartsenijschool.

¹⁹ Franciscus Cornelis Donders werd op 27 mei 1818 in Tilburg geboren, als zoon van kleine kooplieden zonder wetenschappelijke tradities. Zijn vader stierf een jaar na zijn geboorte en liet aan zijn moeder naast deze zoon nog negen dochters na.

Frans kwam op de lagere school bij meester Panken in Duizel bij Tilburg. Daar hij bijzonder goed rekenen kon werd hij op zijn elfde jaar aldaar ondermeester. Hier bleef hij drie jaar en verdiende in deze functie zijn eigen kost. Al na korte tijd op de Franse school in Tilburg viel er aan zijn Frans niet veel meer te verbeteren. Van hier kwam hij, daar zijn studiezijn aan een ieder opviel, bij de paters in Boxmeer terecht om Latijn te leren. Zijn kennis, toen hij drie jaar later naar de Militaire Geneeskundige School in Utrecht vertrok, was, voor onze begrippen gering. Frans, Latijn en rudimen-

Donders had als dertigjarige, in 1848 zijn intree-rede over "De Harmonie van het dierlijke leven" gehouden. In deze rede kwamen twee aspecten naar voren. Ten eerste was het een rationalistische aanval op het scheppingsverhaal en ten tweede een speuren naar de juiste theorie die deze mythe moest vervangen, waarbij hij terecht kwam bij de evolutiegedachte zoals die naar voren kwam uit "On the origin of species" van Darwin (1859) en waarvoor in feite de eerste stap gedaan was door Lamarck (1801).

Sinds zijn benoeming heeft hij met niet aflatende ijver gewerkt aan de naam en faam van het Utrechts fysiologisch laboratorium. Bovendien had Donders te Utrecht het Nederlandsch Gasthuis voor behoeftige en mindervermogende ooglijders gevestigd in 1858 en deze kleine kliniek was dankzij zijn voortreffelijke leiding, rond 1870 tot een respectabele inrichting uitgegroeid. Naast Donders waren er te Utrecht in die tijd belangrijke andere geleerden zoals Beets, Buys Ballot en Harting. We mogen het Utrecht uit die tijd zeker een centrum van wetenschap noemen, maar ook van kunst, speciaal de toonkunst, die er in hoge eer werd gehouden.

ten van wis- en natuurkunde. Geen Duits, geen Engels, geen Biologie. Het is voor iemand die met de hedendaagse onderwijs toestanden op de hoogte is, moeilijk voor te stellen dat iemand met een dergelijk gebrek aan kennis werd toegelaten tot de Universiteit, doch de jonge Donders verzuimde niet in te halen wat hem, tot dan, aan kennis ontbrak. In vier jaar, de tijd waarbinnen de opleiding tot officier van gezondheid verliep, deed hij, die kennelijk over een fabelachtig bevattingvermogen beschikte, ook zijn academische examens.

In Utrecht werd hem echter, gezien zijn vooropleiding, de toegang tot het doctoraalexamen geweigerd. Hierop probeerde hij het in Leiden, waar men kennelijk coulanter was en keerde drie dagen later als doctorandus naar Utrecht terug. Zou hij met zijn Boxmeer's Latijn, dat hij "als water" sprak, de Leidse faculteit geïmponeerd hebben?

Als militaire arts in Vlissingen en den Haag werkte hij ook aan zijn dissertatie die over meningitis handelde.

Misschien is het interessant te vermelden dat Donders in 1842 zijn academische carrière, als docent aan de Militaire Geneeskundige School, begon met een salaris van f. 800,-! (Inderdaad per jaar).

Doch keren wij terug naar Cornelis Adrianus. Zijn promotor (Heynsius) had in 1874, het jaar van zijn promotie te Leiden, zijn proefschrift zeer geprezen. Het werk was echter ook in Utrecht niet onopgemerkt gebleven en speciaal Donders had er zijn collegae opmerkzaam op gemaakt. Toen men daar aan de Rijks Veeartsenijschool in 1877 een opvolger zocht voor de docent fysiologie en pathologische anatomie, welke plaats tot dan vervuld werd door Dr. Th.H. MacGillavry, viel de keus op Pekelharing.²⁰

Daar, zoals wij reeds schreven, de huisartsenparaktijk Pekelharing niet meer bevredigde, temeer daar zijn verantwoordelijkheid als arts tegenover ernstige patiënten hem psychisch zwaar drukte en zijn hart naar het experimenteren uitging nam hij de benoeming aan de veeartsenijschool aan. Voor het onderwijs was door de regering dus een fysioloog van professie uitgekozen, maar het was de bedoeling dat deze daarbij ook het onderwijs in de histologie, de algemene pathologie, de pathologische anatomie en de praktische mikroskopie voor zijn rekening zou nemen. De reus die dit alles op een schraal tractement moest presteren was Dr. Pekelharing. Hij werd in November 1877 benoemd.

Zoals we zagen, had de Veeartsenijkundige Hoogeschool toen

²⁰ De regering had de ontwikkeling van de Rijks-Veeartsenijschool meestal meer tegengewerkt dan bevorderd, waarbij bleek dat het belang van een geleerde en bekwame veeartsenijkundige stand vrijwel niet werd ingezien. Nadat Dr. Th.H. MacGillavry in 1872 directeur was geworden en het onderwijs bij de wet van 1874 financieel op een iets ruimere voet was geregeld, kwamen er onderwijsgebouwen en een nieuw internaat voor de studenten, die er in een vierjarige cursus werden opgeleid. Het onderwijs was schools en van opzet practisch gelijk aan dat op een middelbare school. Daar de toelatingseisen gering waren kon ook het propedeutisch niveau van biologie, natuur- en scheikunde van nauwelijks voldoende gehalte zijn. Bij het lezen van de geschiedenis hierover krijgt men het gevoel, dat Thorbecke, die in 1851 Minister van Binnenlandse Zaken was en die o.a. in het vaststellen van het leerprogram zeer eigenmachtig was opgetreden, er meer waarde aan hechtte dat veeartsen met boeren konden omgaan, dan dat zij zieke dieren konden genezen.

Pekelharing zijn werkzaamheden op 1 januari 1878 te Utrecht begon, reeds een bewogen leven achter de rug. Dr. MacGillavry en de leraar Wirtz, vonden na 1872 bij de regering gehoor om de inrichting op een hoger peil te brengen. Na de reorganisatie werd Wirtz directeur. Dr. MacGillavry werd op 1 oktober 1877 tot hoogleraar in de pathologische anatomie in Leiden benoemd. Gezien de uitgebreide onderwijsopdracht van Pekelharing is het begrijpelijk dat er vrijwel geen tijd voor wetenschappelijk onderzoek over bleef, terwijl dit toch het lokaas was waarop hij de benoeming had aangenomen. Men krijgt echter de indruk dat hij nooit berouw van zijn benoeming heeft gehad, want hij kwam in Utrecht door zijn nieuwe functie in contact met mannen die in het wetenschappelijk en maatschappelijk leven van die dagen vooraan stonden. Hij leerde Donders beter kennen en ook Herman Snellen²¹ de hoogleraar in de oogheelkunde, die zich ook de schoolhygiëne en de volksgezondheid in Utrecht had aangetrokken.

Verder maakte hij kennis met de veelzijdig begaafde hoogleraar W. Koster²² die anatomie doceerde en voor wie hij altijd een bijzondere verering is blijven voelen.

Ook van de Afdeling Utrecht van de Ned. Mij tot Bevordering der Geneeskunst was hij al spoedig een gewaardeerd lid. (zie later). Pekelharing begon in Utrecht nu ook populair wetenschappelijke artikelen te schrijven en voordrachten te houden, wat bewijst dat hij al snel in het sociale circuit van de stad

²¹ Herman Snellen werd 19 februari 1834 te Zeist geboren. Hij studeerde in Utrecht geneeskunde en promoveerde 4 juli 1857 over "De invloed der zenuwen op de ontsteking proefondervindelijk getoetst". De 17e november 1877 volgde zijn benoeming tot hoogleraar in de oogheelkunde te Utrecht. Op 27 oktober 1884 volgde hij Donders als Directeur van het Ooggasthuis op. In 1899 nam hij ontslag als hoogleraar en volgde zijn oudste zoon hem op. Hij overleed in 1904.

²² Willem Koster werd op 24 oktober 1834 in Boskoop geboren. Hij studeerde in Leiden geneeskunde. In 1859 werd hij prosector bij Prof. Halbertsma en in 1862, na de dood van Schröder van der Kolk, hoogleraar in de anatomie, algemene pathologie, pathologische anatomie en gerechtelijke geneeskunde, aan de Utrechtse Hoogeschool. Hij nam 21 juni 1888 ontslag en overleed 7 juli 1907.

werd opgenomen. Toch lukte het hem nog het onderzoek een gedeelte van zijn tijd te geven, vooral als er een belangrijke praktische aanleiding voor was. Onder de veestapel werden door het miltvuur vaak grote verwoestingen aangericht. Het onderzoek hierover door Louis Pasteur en Robert Koch kreeg grote bekendheid en ook Pekelharing voelde zich hiertoe aangetrokken, zodat het al spoedig een onderwerp van studie en experimenteren voor hem werd. Voor de toen nog zeer jonge bacteriologie ging hij in de leer bij Prof. J. Cohnheim, een leerling van Virchow, die in Leipzig een laboratorium had. Hier heeft hij enige tijd gewerkt en leerde er o.a. hoe men met miltvuurcultures kon omgaan zonder er mee besmet te worden. In zijn verdere loopbaan als patholoog anatoom van dieren en later van de mens heeft hij het geluk gehad nooit door een wondinfectie te worden getroffen. Dit is te meer opmerkelijk daar toenmaals nog niet met handschoenen werd geseceerd.

e. Hoogleraar aan de Medische faculteit der Rijksuniversiteit te Utrecht 1881-1918

Toen in 1881 de medische faculteit hem als opvolger van de patholoog-anatoom G.J. Loncq²³ wenste, wakte dat enige verbazing. Pekelharing was immers bekender als fysioloog en fysiologisch-chemicus, ja zelfs als bacterioloog, dan als patholoog anatoom.

Gedeeltelijk zal men op de stijgende renommee van Pekelharing zijn afgegaan, maar men moet ook niet vergeten dat Pekelharing tijdens zijn periode aan de veeartsenijkundige school bedrevenheid in het uitvoeren van secties verwierf. Het nieuws van de voordracht werd hem door Donders mede-

²³ Gosewijn Jan Loncq werd op 10 december 1810 te Schiedam geboren. Hij kwam 1828 in Leiden aan als student en promoveerde op 16 december 1833 op een proefschrift getiteld "de Physiologia veterum". Op 20 april 1835 werd hij lector in de geneeskunde aan de Klinische School te Rotterdam en in 1840 hoogleraar in de medicijnen aan de Utrechtse Hoogeschool. Zijn emeritaat kreeg hij in 1881 en hij overleed op 21 juni 1887.

gedeeld. Betrekkelijk snel, in juli 1881, volgde de benoeming tot hoogleraar in de algemene ziektekundige ontleedkunde. Pekelharing aanvaardde zijn nieuwe ambt met zijn inaugurale oratie op 21 september 1881. Zijn voorganger G.J. Loncq historicus, clinicus en verdienstelijk practicus van de oude stempel, die wegens het bereiken van de 70-jarige leeftijd aftrad, liet geen bloeiend laboratorium na. Achter het Academisch Ziekenhuis, sedert 1871 in gebruik, was reeds voor Koster een sectielokaal met zeer klein laboratorium ingericht. Ook Talma²⁴ heeft hierin gewerkt.

Voor Pekelharing werd in de tuin achter het ziekenhuis een nieuwe collegekamer met een ruimer laboratorium gebouwd. Een gelukkige omstandigheid was dat de toenemende welvaart aan de regering de middelen verschaftte om het hoger onderwijs te bevorderen. Het laboratorium van Pekelharing werd reeds in 1884 met een verdieping verhoogd. Hij kon nu over een paar werkkamers en een zitkamer beschikken zodat hij nu voldoende ruimte had voor zijn chemische proeven zowel als het mikroskopisch weefselonderzoek.

Pekelharing verrichtte voor Prof. Talma de klinische obducties. Hoewel hun leeropdrachten elkaar gedeeltelijk dekten, legde Talma het zwaartepunt op zijn klinische werkzaamheden terwijl Pekelharing de laboratoriumkant behartigde. Ook hadden zij vele gemeenschappelijke interesses. Zo was er het probleem van het gedrag der leucocyten bij ontsteking, een vraag waarin zij beiden groot belang stelden. Talma had als student in 1871 zijn antwoord op een prijsvraag hierover bekroond gezien.

²⁴ Sape Talma werd in 1847 te Dokkum geboren. Hij studeerde geneeskunde in Utrecht, waar hij in 1873 tot doctor in de geneeskunde bevorderd werd na de verdediging van zijn proefschrift "Over licht en kleurperceptie". Donders was zijn leermeester en promotor. Hierna werd hij assistent aan de medische faculteit, later extraordinarius en uiteindelijk gewoon hoogleraar om onderwijs te geven in de algemene ziektekunde en de ziektekundige ontleedkunde en tevens de z.g. propadeutische kliniek aan het ziekbed te doceren. Hij schreef o.a. "Studien über Lungenschwindsucht" in 1879 en ook diverse artikelen in wetenschappelijke tijdschriften. Hij overleed in 1918.

Pekelharing was bij het probleem nauw betrokken en het verschijnsel der diapedese had zijn bijzondere aandacht. Hiervan getuigen b.v. de dissertaties van J.A. Ruys en J.J. Scheltema.²⁵ Voor de reeds genoemde vergroting van het laboratorium werd al spoedig gebruik gemaakt door Dr. C. Winkler,²⁶ een leerling van Donders en Talma.

Winkler was huisarts in Utrecht, maar verkoos het wetenschappelijk onderzoek, net zoals Pekelharing in Leiden gedaan had. Ook hij werkte veel met het mikroskoop en interesseerde zich bijzonder voor zenuwziekten en psychiatrie. Tussen hem en Pekelharing ontstond al snel een samenwerking en vriendschap die hun hele leven is blijven bestaan. Over zijn kennismaking met Pekelharing schrijft Winkler als volgt.: *Ik bracht hem in zijn laboratorium een bezoek en voelde mij onmiddellijk aangesproken tot deze beminnelijke, uiterst zachtmoedige en toch strenge man.*²⁷

Zoals hiervoor beschreven had Pekelharing al een werkzaam aandeel genomen in het onderzoek over miltvuur, waarmee hij in Cohnheim's laboratorium had leren experimenteren. Omstreeks 1887 ontving de wetenschappelijke wereld daarvan bewijzen. Hij ontdekte het feit dat leucocyten zich actief bewegen naar de onbewegelijke miltvuurbacillen, om ze daarna in zich op te nemen. Het verschijnsel der phagocytose was reeds eerder, doch bij geheel andere organismen waargenomen door

²⁵ Jac. A. Ruys. over de oorzaken van ettering. Acad. Proefschrift 1885, Utrecht.

Jos J. Scheltema. Over irritatie van bindweefselcellen bij ontsteking. Acad. Proefschrift, 1886, Utrecht.

²⁶ Cornelis Winkler werd op 25 februari 1855 te Vianen geboren. Hij studeerde in Utrecht geneeskunde. Eerst werd hij assistent in het stadsziekenhuis in 's-Gravenhage. Na vervolgens huisarts in Utrecht geweest te zijn werd hij tot assistent en later tot lector in de psychiatrie te Utrecht benoemd. In 1886 en 1887 stelde hij met Pekelharing een onderzoek naar de oorzaak der beri-beri in Nederlands-Indië in. Hij overleed in 1940.

²⁷ Uit: "Herinneringen van Cornelis Winkler" 1855-1941. Van Loghem Slaterus. Arnhem, 1947.

Prof. Elias Metschnikoff²⁸ te Parijs in 1884.

Pekelharing bleef aan de leucocyten een grote betekenis toekennen voor de afweer van pathogene bacteriën. Hij publiceerde hierover in het Geneeskundig Blad "Over de functie van het lymphoïde weefsel" en W.C. Mensonides promoveerde bij hem op een dissertatie die een direkt gevolg was van deze interesse "Over de invloed van actieve hyperaemie op de lymphstroom". Pekelharing bereidde zijn colleges altijd zorgvuldig voor. Hij zat vaak aan zijn bureau tot diep in de nacht te werken en dit kwam zijn gezondheid niet ten goede. In de zomer van 1885 ging hij met Winkler op reis naar een congres in Kopenhagen. Toen zij in Hamburg kwamen overviel hem daar een ernstige pleuritis. Hij keerde terug en herstelde. Hierna maakte hij met zijn vrouw een reis naar Zwitserland, waarvan zij eveneens in 1885 terugkeerden. In 1886 volgde zijn benoeming tot lid van de Koninklijke Academie van Wetenschappen. Op de vergaderingen der academie kwam hij in geregeld persoonlijk contact met onderzoekers buiten Utrecht. Hieruit resulteerde b.v. de vriendschap voor het leven met de bacterioloog Prof. M.W. Beijerinck te Delft.

f. Pekelharing en de beri-beri

Sedert 1873 werden door de Nederlandse regering acties tegen Atjeh ondernomen. De militairen van land en zeemacht hadden hierbij veel te lijden van beri-beri. Scheube in Japan had er reeds op gewezen dat er bij de zieken een multiële onttaarding van de perifere zenuwen bestond, gepaard met spierverlamming vooral van de onderste extremiteiten, maar veel meer was er van de ziekte niet bekend. Koch's successen hadden gemaakt dat men bij het zoeken naar de oorzaak van een ziekte in de eerste plaats aan bacteriële infecties dacht. Een bezoek aan Koch leek dan ook een goed uitgangspunt voor een kruistocht tegen de beri-beri.

²⁸ Metschnikoff, E. Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger. Virchows Arch. path. Anat., 96 (1884) p. 177-195.

Pekelharing werd aangezocht dit probleem op te lossen omdat hij hiervoor de meest aangewezen geleerde was. In 1886 vertrok hij met Winkler, de zenuwarts, eerst naar Koch in Berlijn. In Berlijn maakten zij kennis met de officier van gezondheid in het N.I. leger Dr. Chr. Eykman, die daar in het laboratorium van Koch werkte. Bij zijn terugkeer naar Indië werd hij, tesamen met M.B. Romeny aan Pekelharing en Winkler toegevoegd.

Als voorbereiding had Winkler verschillende patiënten, die met de ziekte waren gerepatrieerd, onderzocht en een neuritis periferica complexa gediagnosticeerd, zonder aandoening van het C.Z.S.

Op 9 januari 1886 vertrokken zij van Batavia naar Atjeh waar in een hospitaal een laboratorium werd ingericht. Voor het onderzoek waren hen negen maanden gegeven. Alle bacteriologisch onderzoek ten spijt werd slechts éénmaal een bacterie gevonden, die, bij een konijn ingespoten neuritisachtige verschijnselen veroorzaakte. Men keerde naar Batavia terug waar het onderzoek op konijnen en honden werd voortgezet, caviars bleken minder geschikt en van hoenders die later bij de oplossing van het beri-beri vraagstuk zo'n grote rol zouden spelen wordt in de verslagen niet gesproken. Het gelukte nu vrij regelmatig met uit het bloed van beri-berilijders gekweekte bacteriën, konijnen te infecteren. Pekelharing was overtuigd althans één verwekker te hebben gevonden, reden waarom hij adviseerde woningen, gebouwen en schepen te desinfecteren.

Ook vroeg hij de regering om in Weltevreden het "laboratorium tot het doen van onderzoekingen op het gebied der pathologische anatomie en der bacteriologie" te doen inrichten, hetgeen in 1887 gebeurde. Zowel uit het resultaat van het onderzoek als uit de naamgeving van het laboratorium ziet men hoezeer deze onderzoekers gespittst waren op het bacteriologisch onderzoek.

Tot directeur van dit laboratorium werd Dr. Eykman benoemd. De stichting van dit laboratorium dat later van zo grote betekenis zou worden voor het ontdekken van de ware oorzaak van de beri-beri, is zonder twijfel aan het initiatief en door-

zettingsvermogen van Pekelharing te danken. Winkler keerde met hem in augustus 1887 naar Amsterdam terug waar zij in september aankwamen.

Het is ongetwijfeld de grote verdienste van Dr. Eykman samen met zijn collegae Grijs en Vordermans in de jaren na 1888 geweest, te hebben aangetoond dat voeding met gepolijste rijst bij hoenders polineuritis doet ontstaan, terwijl bruine rijst niet tot deze verschijnselen leidt en ze zelfs tegengaat. Dit leidde in 1898 tot de ontdekking van de anti-beri-beristof in het rijstevlies. Men mag Pekelharing geen verwijt maken dit zelf niet gevonden te hebben, zijn waarnemingen waren niet onjuist geweest, zijn conclusies erover wel.

Zijn tijdgenoten waren niet ontevreden. Zwaardemaker laat in een bespreking van het wetenschappelijk werk van Pekelharing de kwestie op elegante wijze in het midden. Hij zegt: *C'est à Pekelharing et Winkler que revient la tâche d'indiquer que cette polyneurite était réellement le point de départ de la maladie. La découverte accessoire de la présence régulière d'un micrococcus, qui dans l'Atchin et à Batavia pouvait également produire une neurite périphérique chez les animaux, les conduisit à proposer un certain système de défense contre la maladie, consistant en une évacuation et une désinfection des casernes. Ces mesures hygiéniques furent heureusement suivis d'une baisse notable dans la mortalité et dans le nombre des malades.* Het onderzoek van Eykman werd door Pekelharing van uit Nederland nauwlettend gevolgd. Als hij de stof die Eykman gevonden had een vitamine genoemd had, of een andere algemeen aanvaarde naam gevonden had en het algemene principe van het belang van sporentoevoegingen aan de voeding, dat hij zeker gezien moet hebben, wat wijder had uitgedragen, was zijn naam ongetwijfeld alsnog van wereldformaat erkend. Nu definieerde Funk pas in 1912 de "vitamines" en in een later Amerikaans artikel leest men: *It is to be regretted that Pekelharing refrained from publications.*

g. De jaren in het physiologisch Laboratorium 1888-1918

Pekelharing was behalve biochemicus ook fysioloog en histoloog. Aan de fysiologie werkte hij in zijn laboratorium met niet minder toewijding dan aan het zuiver scheikundig werk. Voor de weefselleer was M.J. van Erp-Taalman Kip en later W.J. de Wilde zijn assistent. Op het onderzoek naar HCl en pepsine afscheidende cellen van de maagklieren promoveerde W.R.H. Kranenburg.

In 1889 deed Pekelharing een histologisch-fysiologisch onderzoek met de zoöloog Vosmaer over de kraagcellen bij sponsen en het opnemen van voedsel door deze cellen. In 1902 schreef hij over het bindweefsel bij de oester op verzoek van Dr. P.C. Hoek. De bindweefselcellen bij deze dieren zijn een stapelplaats voor glycogeen. Zij vormen grote blazen waarin deze stof is opgehoopt. Zo ziet men een onvermoed raakpunt met één van de neveninteressen van Alexander Schmidt. Of Pekelharing de oester ook culinair wist te waarderen vermeldt de geschiedenis niet.

Pekelharings leerling W.C.M. Busch werkte over de localisatie van het glycogeen bij enige darmparasieten en schreef in 1905 hierover een dissertatie.

Zo animeerde Pekelharing verscheidene studenten om een histologisch onderwerp te bewerken en hierover een proefschrift te schrijven.

In 1905 (herdruk 1917) verscheen van hem *voordrachten over weefselleer*. Het was een enorm werkstuk, dat origineel Nederlands is en van de ontdekkingen op histologisch gebied een onpartijdig beeld geeft. In de recentie die M.C. Dekhuijsen er van geeft in het N.T.v.G., lezen we: *wat het lezen van de verschillende hoofdstukken aangenaam maakt, is de historische zin van de schrijver, die niet alleen het hoe, maar ook het waarom in de geschiedenis van menig onderwerp verhaalt.*

Een ander onderwerp dat zijn volle aandacht had was de samenstelling en betekenis van de vetten zowel fysiologisch als histologisch. In een artikel in zijn "Album der Natuur" van 1906 over de rol van het vetweefsel bij warmbloedige dieren beschrijft

hij deze reeds zowel als isolerende laag en als voedseldepot. Het is duidelijk dat Pekelharing een wijde interesse had en vele gebieden heeft aangepakt. Hij was nog in de gelukkige omstandigheid dat hij veel onderzoek eigenhandig kon uitvoeren. De tijd dat Pekelharing zijn experimenten over de bloedstolling uitvoerde ligt in hoofdzaak tussen 1890 en 1915.

Bij de meeste experimenten stond de technicus Kagenaar hem ter zijde. Pekelharing werd sterk aangetrokken door de werkwijze en de resultaten van de Russische fysioloog I.P. Pavlov,²⁹ in combinatie met zijn chemische interesse leidde dit tot een onderzoek van de invloed van alcohol op de maagsapsecretie.

In 1901 vroeg hij de chirurg Prof.Dr. A. Narath een hond een maagfistel te geven. Hierna kon hij experimenteren over de invloed van aethylalcohol vóór of tijdens de maaltijd gegeven. De beschrijving van deze subtiële, zeer nauwkeurige experimenten vindt men in Onderzoekingen, gedaan in het Fysiologisch Laboratorium der Utrechtse Hoogeschool 5e reeks 4 pag. 147 e.v. en in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 38¹, 1902 pag. 917 e.v. waar hij tot de volgende slotsom komt: *Zo is er dus inderdaad een verklaring te geven van de oude gewoonte om den maaltijd met het gebruik van alcoholische dranken te verbinden. Ieder zal wel inzien dat deze verklaring niet gelijkgesteld mag worden met een verdediging. De gezonde mens heeft, als hem smakelijk voedsel in voldoende hoeveelheid ten dienste staat, waarlijk geen alcohol nodig om hem te helpen dat te verteren. Menigeen die zich na een dag van zware arbeid en velerlei zorgen aan tafel zet, kan zich gezond noemen en toch in den smaak van het voedsel alleen geen voldoende prikkel vinden voor de cellen der maagklieren. Indien dan door een geringe hoeveelheid alcohol de digestie bevordert en daardoor opgewekt wordt, is er, naar ik meen, geen reden om een glas wijn of bier niet als een heilzaam genees-*

²⁹ Ivan Petrovitsch Pavlov (1849-1936). Hij is ongetwijfeld een der grootste fysiologen aller tijden geweest. Zijn levensloop zowel als de hoofdlijnen van de aard en inhoud van zijn werk mogen bekend verondersteld worden. Hij werd in 1904 met de Nobelprijs onderscheiden.

middel te beschouwen. Waar de grenzen gelegen zijn, moet beproefd worden, niet alleen voor ieder individu, maar voor dezelfde mens onder verschillende omstandigheden te bepalen. Tot zover Pekelharing.

Dit is weer een van de vele voorbeelden dat in die tijd, bij iemand die geïnteresseerd was in de chemische kanten van de fysiologie, in de enzymen van de spijsvertering, in de bloedstolling etc. etc., de grens tussen fysiologie en chemie niet scherp te trekken is.

Het hoeft dan ook niet te verwonderen dat in het "fysiologisch laboratorium" van Donders, de "chemicus" Pekelharing toch op zijn plaats was.

Zowel in Utrecht als ook in Amsterdam, zoals blijkt uit de inrichting van de laboratoria, werd de chemische tak van de fysiologie nog nauwelijks als een onafhankelijke tak van de wetenschap gezien. Ook speelde er zich een strijd af, niet onvergelijkbaar van wat men later zag bij de interne geneeskunde en de chirurgie met hun subspecialismen; een onderddel van een groot vak ontwikkelt zich tot zelfstandigheid, en de meesters van de oude school verzetten zich daartegen.

In dit licht is het nog steeds de moeite waard kennis te nemen van het magistrale betoog, waarmede Eduard Pflüger in 1877 de kunstmatige scheiding van "die Eine grosse herrliche Wissenschaft der Physiologie" in een fysisch en een chemisch deel bestreed. Hij mocht betogen: *Die Natur und ihr Thaten sind unendlich, aber die allgemeinen Gesetze werden mit dem Fortschreiten der Wissenschaft immer einfacher werden und indem wir uns in diesen stützen, wollen wir der immer weiter gehenden Zersplitterung der Einzelfächer uns entgegen stemmen, da ja die Einzelheit nur in der Allgemeinheit ihren wahren Wert erlangt.*

De ontwikkeling in tegengestelde zin was echter niet meer te stuiten. Eigenlijk woedde de strijd in Utrecht, min of meer verdekt, al heel lang. Zonder dat men van een openlijke vete kan spreken is het toch duidelijk dat de chemicus G.J. Mulder³⁰

³⁰ Gerardus Johannes Mulder werd op 27 december 1802 te Utrecht

en de fysioloog Donders ieder hun eigen opvattingen hadden over de fysiologische chemie.

De scherpzinnige en felle Mulder bepleitte geregeld de onafhankelijkheid van de fysiologische chemie. De geweldenaar Donders hield de zaken liever in één hand, althans in één laboratorium onder één directeur.

En zo bleef het; ook toen Pekelharing, leerling van Heynsius, die zelf weer een leerling van Mulder was, in Utrecht de fysiologische chemie onder zijn hoede kreeg.

geboren. Hij studeerde daar geneeskunde en pharmacie. In 1825 vestigde hij zich in Amsterdam als arts, werd vervolgens leraar in de natuurkunde bij het Bataafse Genootschap (1826), daarna leraar in de plantkunde en scheikunde aan de klinische school in Rotterdam (1827).

In 1841 werd hij door de Groninger Academie honoris causa tot doctor in de wis- en natuurkunde bevorderd. Hij schreef o.a. "proeve eener algemeene physiologische scheikunde" in 1843, dat ook in het Duits en Engels werd vertaald. " 't Streven der stof naar harmonie" in 1844, "de Elementen" in 1845. In 1847 "De voeding in Nederland in verband met de volksgeest"; in 1848 "Berzelius herdacht" en hetzelfde jaar ook "Verval van Nederland, Bezuiniging, onderwijs". In 1849 publiceerde hij "Wetenschap en Volksgeluk" en "De weg der Wetenschap zijnen leerlingen opnieuw aanbevolen". Hij redigeerde met Van Hall en Vrolijk van 1826 tot 1832 de "Bijdragen tot de natuurkundige wetenschap" met Wenkenbach van 1836 tot 1838 het "Natuur en scheikundig archief".

In 1841 werd hij te Utrecht tot hoogleraar in de scheikunde benoemd. In 1841 stichtte hij met Miquel en Wenkenbach het "Bulletin des sciences physiques et naturelles en Neerlande". Van 1842 tot 1868 publiceerde hij zijn "Scheikundige onderzoekingen gedaan in 't Laboratorium van de Utrechtsche Hoogeschool".

In 1868 beëindigde hij zijn professoraat en vestigde zich in Bennekom, waar hij, nadat hij blind was geworden, op 18 april 1880 overleed. Na zijn dood verschenen, nog van hemzelf zijn "Levensschets van G.J. Mulder", dat later door zijn vrienden werd uitgegeven. De bijdrage waardoor G.J. Mulder tot op de dag van vandaag in de fysiologische chemie doorleeft is de "ontdekking" althans het definieren van de proteïnen, waarmede hij voor praktisch de gehele wereld (maar niet voor Nederland!!) een naam gaf aan het belangrijkste studieobject van de biochemie.



Afb. 17: Gerrit Jan Mulder (18-2-1880)

h. Pekelharing, de medische opleiding en de maatschappij der geneeskunst.

De medische opleiding heeft altijd een dualistisch karakter gehad. Ze is altijd een compromis geweest tussen een beroepsopleiding en een wetenschappelijke studie. Tot 1798 was zij voor een belangrijk gedeelte in de handen van het chirurgijns-gilde. In de loop van de 19e eeuw werd zij tot een volledig academische studie, echter niet zonder dat de niet academische beroepsbeoefenaren een belangrijke rol bleven spelen. Via het Organiek Kon. Besluit van 2 augustus 1815 waarbij het Hoger Onderwijs in de Noordelijke Provincies werd geregeld en de discussies die rond 1850 over de medische opleiding in het Parlement plaatsvonden, kwamen tenslotte op 1 juni 1865, tijdens het 2e Ministerie van Thorbecke, de geneeskundige wetten tot stand die o.a. de "eenheid van stand" regelden.

Pekelharing interesseerde zich hiervoor bijzonder. Het maatschappelijk leven voor zover zich dit in ons land afspeelde had zijn belangstelling, maar de gezondheidszorg in het algemeen, de geneeskundige verzorging en zoals we reeds zagen de artsenopleiding in het bijzonder gingen hem zeer ter harte. Hij was beslist niet de wereldvreemde laboratoriumgeleerde waarvoor velen hem aanzagen.

Van het handhaven der oude wetgeving waren vooral de plattelandsbewoners en de minder goed gesitueerden het slachtoffer. Zo was b.v. het geneeskundig "toevoorzicht" ten enemale onvoldoende door o.a. de traagheid waarmee het werkte. Bij de arme en plattelandsdokters was er weinig neiging tot na en bijscholing of intercollegiale toetsing.³¹

³¹ Hierover zegt J.P. Heye in:

Archief voor Geneeskunde Dr. J.P. Heye, 2e dr. 1842 onder "Inlandsche journalen": De Commissiën voor Gk.O. en Toevoorzicht maken bij ons het hoofdmiddel uit waarvan zich de Staat, ter handhaving van den openbaren gezondheidstoestand bedient. De Plaatselijke Commissiën (Wet van 12 maart 1818 en Besluit van 31 mei 1818) hebben te waken voor de handhaving van alle algemeene

Wij moeten hier niet aan onwil denken, maar veeleer aan de onvoorstelbaar moeilijke omstandigheden. Het gebrekkig vervoer, de beperkte opname en consultatiemogelijkheden, de grote en zeer verscheiden pathologie die zich voordeed, alles verleende aan een armenpraktijk een hectisch karakter, waarvan vaak de dokter zelf, maar in ieder geval zijn nascholing de dupe werd. De hierboven geschetste omstandigheden waren er de oorzaak van dat besprekingen en discussies waardoor één en ander verbeterd zou kunnen worden, te weinig plaatsvonden.

In 1844 was in Zutphen een geneeskundige kring opgericht en van deze kring ging de oproep, aan alle geneeskundigen in Nederland, uit, om zich landelijk te verenigen, mede met het doel zeggenschap in de opleiding te behouden en om na- en bijscholing mogelijk te maken. Dit loffelijk streven had pas na vijf jaar succes. Tenslotte kwam na veel briefwisseling en vergaderen, in 1849 de "Nederlandsche Maatschappij tot bevoor-

en plaatselijke Verordeningen omtrent het uitoefenen van alle takken der Geneeskunde. Over het nadere van deze Commissiën spreekt de wet niet. Zij zullen in iedere stad, waar vier of meer Medic. of Chir. Doctoren gevestigd zijn, kunnen opgericht worden. Behalve hare vroeger genoemde bestemming, zullen zij, bij het ontstaan van besmettelijke ziekten, aan de Stedelijke Regering de noodige maatregelen voorstellen; zij dienen der Provinciale Commissiën van berigt, consideratiën en advijs, visiteren de winkels van Apotheken en Drogisten en geven er der Prov. Comm. rapport van.

Voor het overige mogen zij geene nieuwe Reglementen aan de Sted. Reg. aanbieden, dan onder goedkeuring der Prov. Comm.

De taak van de Prov. Comm. bestond o.a. uit:

1. Onderzoek naar bekwaamheid of bevoegdheid van hen die eenige tak van Geneeskunst in Prov. of District gingen uitoefenen.
2. In het geven van getuigschriften van bekwaamheid aan allen die binnen Prov. en District tot Stads, Plattelands of Scheepsheermeester, Vroedmeester, Apotheker, Vroedvrouw, Oogmeester, Tandmeester en Drogist of Kruidenverkopers wenschen bevorderd te worden.
3. In het Toezicht op de "rigtige en goede" uitoefening van de praktijk der Geneesk. Wetenschap door reeds gevestigden, en op al degene, hetwelk de gezondheid in het algemeen aanbelangt.

dering der Geneeskunde" tot stand. De eerste algemene vergadering hiervan vond plaats in 1849 te Arnhem, onder voorzitterschap van Dr. Voorhelm Schneevoogt. Zeer zeker kwamen ook, mede onder auspiciën van deze Maatschappij, de meer genoemde geneeskundige wetten onder Thorbecke tot stand. Weliswaar was nu de eenheid van o.a. de bevoegdheid der geneeskundigen vastgelegd, maar de oplossing van het vraagstuk van de opleiding zou nog jaren op zich doen wachten. Als we al moeten aannemen dat het heden ten dage is opgelost.

In 1851 taande de algemene belangstelling en de samenwerking van de praktizerende artsen en er werden verschillende afdelingen van de N.M.t.b.d.G. opgeheven. Van de hoogleraren der Universiteiten ging echter altijd een stimulerende impuls uit, ook het Atheneum te Amsterdam liet zich in deze niet onbetuigd, vooral de verhoging van het wetenschappelijk peil had hun interesse. In juli 1885 werd Pekelharing als candidaat van de Afdeling Utrecht tot hoofdbestuurslid gekozen. Na zijn terugkomst uit Indië in 1887 werd hij in het volgende jaar tot Voorzitter van het Hoofdbestuur gekozen en in deze kwaliteit sprak hij Donders toe bij diens huldiging aan het eind van zijn 70e levensjaar.

Reeds in 1885 was hij rapporteur van een door de Maatschappij ingestelde commissie die een betere regeling van de artsen-examens moest voorbereiden. In 1894 werd hij weer tot hoofdbestuurder en in 1896 nog eens tot voorzitter van de Maatschappij gekozen. In hetzelfde jaar hield hij in juli voor de algemene vergadering der Maatschappij een merkwaardige openingsrede. Zijn schoonzoon Prof. Dr. J.M. Baart de la Faille die in 1912 met zijn dochter Mathilda is gehuwd, beschrijft deze als volgt: *Hij begon met het houden van een warm pleidooi voor de fysiologie. De pathologische anatomie moge onder de invloed van Virchow de geneeskunde zeer veel hebben vooruitgebracht, de leer der pathologische verrichtingen der organen is er het natuurlijk gevolg van en daar ligt nog een nieuw veld van onderzoek, dat toch zeer de belangstelling der praktizerende artsen verdient.*

Het waarnemen der ziekteverschijnselen bij de patiënten is niet

voldoende, op hun interpretatie volgens de leer der fysiologie komt het aan. De therapie moet daarop berusten. En bij dat alles krijgt de chemie een steeds groter betekenis.

De geneesheer moet profijt trekken van hetgeen de fysiologie aan het licht brengt. Diens opleiding moet ook in dit deel der wetenschap behartigt worden waardoor zijn verdere belangstelling in de vooruitgang wordt gewekt. De Regering is thans in dit opzicht nalatig tegenover de student in de geneeskunde. En indien de volksvertegenwoordiging verzuimt haar te wijzen op de achterstand bij het hoger onderwijs, zoals blijkt uit haar stilzwijgen bij het ontslag van de hoogleraar in de psychiatrie te Utrecht, Prof. C. Winkler, dan is het de algemene vergadering der Maatschappij, volgens Gerrit Jan Mulder de Staten Speciaal, die haar stem moet laten horen.

En tenslotte de aanmaning aan zijn toehoorders: De geneeskunst heeft voortdurend steun te zoeken bij de natuurwetenschap.

De periode van Pekelharing in het Hoofdbestuur viel samen met de tijd van tweespalt in de Maatschappij. Door uitbreiding van het ziekenfondswezen rond 1890, werd de maatschappelijke positie van de artsen enigszins onzeker geacht. Hiertegen werd geageerd door o.a. Dr. C.F. Schreve, opdat niet de voordelen der verwachte verzekeringswetten, die rond 1895 ingevoerd waren, ten behoeve van de arbeiders, de arts zijn zelfstandigheid tegenover zijn fondspatiënten zou doen verliezen, ten nadele van de geneeskundige behandeling.

Sommige leden der Maatschappij wilden haar in 1897 in een vakvereniging omzetten, anderen daarentegen wilden dat niet en men rekende op Pekelharing om de crisis te bezweren. Hij genoot groot vertrouwen bij de verschillende stromingen, zodat tenslotte overeenstemming werd bereikt over het behoud der Maatschappij.

Over zijn werk in de Maatschappij ten slotte nog dit:

Toen Pekelharing op 21 september 1906 zijn 25 jarig jubileum in alle stilte vierde, had de algemene vergadering hem tevoren tot erelid benoemd, waarbij hij een fraaie oorkonde ontving, die verklaarde: *bij het 25 jarig hoogleraarschap van Professor*

Pekelharing in dankbare herinnering te brengen, wat deze, niet het minst in de laatste jaren bij de reorganisatie der Maatschappij, in haar belang heeft gedaan.

i. Omstreeks de eeuwwisseling en later

De 3e november 1897 trof Pekelharing een zware slag door het overlijden van zijn vrouw. Hij is dit verlies nooit geheel te boven gekomen hoewel zijn dochters, inmiddels 16 en 19 jaar oud, zich jarenlang inspanden de gastvrije traditie in het huis aan de Maliestraat voort te zetten.

Zijn oudste zoon was in het jaar 1887 cum laude bij Prof. Hamaker gepromoveerd in de rechtswetenschappen. (Proefschr.: "Terugvordering van vermogens vermeerdering zonder oorzaak naar Nederlandsch recht") en zijn tweede zoon was in hetzelfde jaar als chemicus naar Ned. Indië vertrokken. De 21e september 1906 was Pekelharing 25 jaar hoogleraar. Van de grootse huldiging, die gedeeltelijk door de Ned. Mij tot bev. der Geneeskunst was voorbereid, wilde hij niet weten. Door Jan Veth werd van hem een portret geschilderd, dat in de bibliotheek van het nieuwe Pathologisch Instituut werd geplaatst.

Hij was nu 58 jaar en de steun die hij van zijn steeds wisselende tijdelijke assistenten ontving bij onderwijs en onderzoek werd hem onvoldoende. Daarom drong hij er bij Curatoren op aan te worden bijgestaan door twee bekwame krachten in volledige dienst, een voor de chemie en een voor de histologie. Ondanks de karige bezoldiging die zij hiervoor ontvingen, werden Dr. E.W. Ringer voor de chemie en Mej. M.A. van Herwerden voor de histologie bereid gevonden als zijn permanente assistenten op te treden.

In september 1908 begonnen zij aan hun taak, die zij tot het eind van Pekelharing's activiteiten, zeer tot zijn genoegen, zijn blijven vervullen.

Eveneens in 1908 reisde hij naar Stockholm en Upsala, waar hij tot zijn grote spijt zijn vriend Hammarsten³² misliep.

³² Olof Hammarsten werd op 21 augustus 1841 geboren. Hij studeer-

In de winter van 1910 werd zijn gezondheid minder goed. Hiervoor deed hij in het voorjaar een rustkuur op het eiland Wight.

Zijn jongste dochter trouwde in 1912. Hiermee verliet de vrouw des huizes zijn woning. Dit veroorzaakte grote verandering in zijn dagelijks leven waarin hij zich echter opgewekt schikte. In 1913 huwde zijn tweede zoon, die uit Ned. Indië was teruggekomen wegens een tropische ziekte, maar geheel herstelde. Van zijn jongste zoon, die botanicus was op Java en die in 1908 was gepromoveerd, kreeg hij een invitatie hem te komen bezoeken. Hij vond het bijzonder prettig weer eens naar Nederlands Indië te kunnen gaan, maar toen hij daar in Augustus 1914 aankwam was de oorlog in Europa begonnen. Hij is daarop spoedig teruggereisd en toen hij in september aankwam, was onze neutraliteit en het behoud daarvan, het vraagstuk waarover ieder zich zorgen maakte.

Pekelharing had zich altijd afzijdig gehouden van de praktische politiek in ons land. Hij voelde zich niet tot de confessionele partijen aangetrokken doch behoorde ook niet tot de kleurlozen doch in feite tot een gematigde tussen-groep ter linkerzijde. Hij voelde sterk nationaal en de Duitsers hadden zijn sympathie niet. Belgische studenten die in Amersfoort geïnterneerd waren, hielp hij bij hun studie. In de oorlogsjaren ging het medisch onderwijs aan de Nederlandse studenten inmiddels, voor zover mogelijk gewoon door. Hoewel hij na de oorlog, bij het ouder worden zich op verschillende gebieden moest onttrekken, bleef hij de raadsman van de leidende figuren van medisch onderwijs en onderzoek. Pekelharing was nu 37 jaar hoogleraar en de dag van zijn afscheid naderde. Hij hield zijn afscheidsrede in overleg met Curatoren, in het groot auditorium te Utrecht op 14 juni 1918. In deze rede hield hij een fel pleidooi voor de snelgroeïende betekenis van de chemie voor de geneeskunde,

de in Upsala en werd aldaar in 1883 tot hoogleraar in de medische en fysiologische chemie benoemd. Hij publiceerde veel artikelen op het gebied van de biochemie, doch is het meest bekend geworden door zijn onderzoekingen op het gebied van de bloedstolling en haemostase. Hij overleed in 1932. Zie verder hoofdstuk III.

verdedigde zijn overgang van de pathologie naar de fysiologie en schetste de functie van de weefselleer, door het bestuderen van de vorm functioneel te maken als onderdeel van de kennis van het gedrag der weefsels. Na afloop hield hij een drukbezochte receptie in het Universiteitsgebouw en had 's avonds een diner met zijn familie en enkele vrienden. Ook op de 19e juli, de dag van zijn 70e verjaardag, werd dit laatste nog eens herhaald.

Ook werd hem op die dag door de collegae Zwaardemaker, Einthoven, van Rijnberk en Hamburger hoogleraren in de fysiologie te resp. Utrecht, Leiden, Amsterdam en Groningen een "Livre jubilaire" van het Archives Néerlandaises de physiologie de l'homme et des animaux en l'honneur de C.A. Pekelharing aangeboden. Het werd geopend met een artikel van Zwaardemaker: "l'Oeuvre de C.A. Pekelharing jusqu'à son septuagénaire". Verder bevat het artikelen van o.a. Bayliss, Gunzberg, Hammarsten, Hedin en Fano. In september 1918 vermeldt de Series lectionum dat Pekelharing op 18 september, "rude donatus" was geworden. Doch op 20 september deed hij weer van zich horen bij de huldiging van zijn vriend Winkler die zijn 25 jarig jubileum als hoogleraar in de psychiatrie te Utrecht herdacht. Na het sluiten van de vrede in 1918 voerde hij correspondentie met verschillende vakgenoten in het buitenland en ontving hij sommige bij hem thuis.

Hij heeft in de vier jaren die hem nog restten o.a. op verzoek van Prof. Beyerink in Delft "Some remarks on enzymes" (Rec. Trav. Botan. Néerland. 16, 1919, p. 207 e.v.) geschreven. Hierin zet hij zijn mening uiteen over het tot stand komen van biologische processen onder de invloed van organische katalysatoren. (zie ook het vorige hoofdstuk).

Op 22 juni 1922 beklom hij voor de laatste maal het catheder in het groot auditorium der Universiteit van Utrecht ter gelegenheid van de onthulling van het standbeeld van Donders, dat o.a. in tegenwoordigheid van de ministers van O.K. en W. en van Arbeid, aan het gemeentebestuur van Utrecht werd overgedragen.

De 19e juli 1922 vierde hij met zijn kinderen voor de laatste

maal zijn verjaardag. In de namiddag van de 18e september kwam de Senaat in rouwzitting bijeen. Pekelharing's beste vriend Winkler schetste zijn levensloop en verdiensten als geleerde. Bij de begrafenis, die op 21 september plaatsvond, voerde namens de Senaat en de Medische Faculteit nogmaals Winkler als eerste het woord in een treffende rede. Een reeks van sprekers roemden zijn grote wetenschappelijke verdiensten, zijn voortreffelijk onderwijs en zijn waardevolle leiding bij de aanvang van hun zelfstandig onderzoek. Samen gaven ze een duidelijk beeld van wat Pekelharing, voor hen die het voorrecht hadden hem te kennen persoonlijk en voor mens en maatschappij, had betekend.

Pekelharing's werk beslaat de laatste twee decennia van de negentiende en de eerste twee van de twintigste eeuw. De communicatie was ook toen nog en zeker vergeleken met de mogelijkheden die ons ten dienste staan, tamelijk gebrekkig.

In vele opzichten was het een overgangstijd, waarin men met de kennis die men nu heeft, duidelijk de moderne geneeskunde zijn schaduw vooruit ziet werpen. Men leze b.v. Pekelharing's herhaalde pleidooien voor een grote rol van de chemie in de geneeskunde.

De begaafdheid en zin voor wetenschap was bij Pekelharing en zijn tijdgenoten beslist niet minder dan bij degenen die hun vooraf gingen of na hun kwamen. Maar hun vondsten waren meermalen zo nieuw dat zij soms zelf het belang ervan niet inzagen en dikwijls niet verder konden omdat de techniek nog te weinig ontwikkeld was. Ook hier nemen we een golfbeweging waar. De bio-chemici uit die tijd waren vaak te zelfbewust. Dat er wel eens een meer subtiële chemie zou kunnen bestaan dan die waarvan zij zich bedienden, drong slechts zeer langzaam door. Men had nog heel weinig besef van hetgeen niet in grammen gewogen en geanalyseerd kon worden. Als wij ons dat realiseren, dan realiseren we ons ook wat een fundamentele verschuivingen in het denkpatroon de dageraad van de enzymchemie met zich meebracht en kunnen we grote bewondering opbrengen voor mannen als Pekelharing die daar een belangrijke rol bij speelden, ook al is hun eigen originele

bijdrage in het licht van wat wij nu weten gering te noemen. Daarom ook is het een dankbare taak voor een bioloog en amateurbiograaf de ontdekking die zo iemand wél deed en die welhaast vergeten leek te worden weer eens voor het voetlicht te halen.

APPENDIX A

....prenez intérêt, je vous en conjure, à ces demeures sacrées que l'on désigne du nom expressif de **LABORATOIRES.**

Demandez qu'on les multiplie et qu'on les orne: ce sont les temples de l'avenir, de la richesse et du bien-être.

C'est là que l'humanité grandit, se fortifie et devient meilleure.

Quelques réflexions sur la science en France.

Louis Pasteur. 1868

Paris, 1871, Gauthier-Villars, brochure de 40 p. in-8^o.

DE HUIDIGE OPVATTINGEN OVER DE THROMBINE-VORMING

Thrombine

Thrombine is een proteolytisch enzym van de serine-proteasen familie. Het toont enige gelijkens met trypsine in zijn specificiteit voor bindingen naast arginine. Het bestaat uit een A en B keten die door een disulfidebrug verbonden zijn. De B-keten bevat het actieve serine en toont uitgebreide gelijkens met trypsine, chymotrypsine, elastase en ook met andere proteasen uit de bloedstolling. Magnusson heeft de primaire structuur van beide ketens opgelost. De functie van de A-keten is nog onduidelijk, hij is waarschijnlijk gedeeltelijk verantwoordelijk voor de opvallende specificiteit van het enzym; het grote fibrinogeenmolecuul ($M=360.000$) bevat vele potentieel kwetsbare bindingen naast arginine maar toch worden er slechts twee door thrombine gesplitst. Hierdoor worden de fibrinopeptiden A en B van resp. de α en de β keten van het fibrinogeen afgesplitst en ontstaat het fibrinemonomeer dat spontaan polymeriseert.

Hiernaast activeert thrombine factor XIII, de fibrinestabiliserende factor, die in het fibrinepolymeer covalente bindingen aanlegt. Ook factor V en factor VIII worden door thrombine in actieve vorm omgezet, waardoor de thrombine de eigen vorming in een positief feedback systeem bevordert.

Er bestaat ook een negatieve feedback, omdat thrombine prothrombine splitst in een product, dat veel minder snel geactiveerd kan worden dan intact prothrombine.

De derde, en misschien belangrijkste rol van thrombine is die op de trombocyten. Thrombine induceert aggregatie van trombocyten en maakt de plaatjesfosfolipiden beschikbaar voor het stollingsproces, een andere vorm van positieve feedback. Naast een thrombinevormend, is er ook een efficiënt antithrombinesysteem aanwezig in het plasma, waarvan de be-

langrijkste component antithrombine III is. Dit eiwit bindt thrombine, waarbij een product wordt gevormd zonder enzymatische activiteit.

Prothrombine. De rol van Vitamine K

Prothrombine is het zymogeen van thrombine, een molecuul met een enkelvoudige keten van 586 aminozuurresiduen; het molecuulgewicht is 72.000 en het bevat zowel de A- als de B-keten van thrombine, maar deze vormen slechts ongeveer de helft van het molecuul, omdat er een ongewoon groot activeringspeptide aanwezig is. (zie figuur 1).

Voor de vorming van thrombine dient de aminozuurketen van het prothrombine op twee plaatsen te worden gesplitst. In het activeringspeptide zit een voor thrombine kwetsbare plaats, waardoor het peptide kan worden gesplitst in fragment 1 en fragment 2. Het fragment 1 gedeelte van prothrombine bindt aan fosfolipide, het fragment 2 gedeelte aan factor V. Deze bindingen zijn van grote betekenis voor de activatie. Voor de binding van het fragment 1 gedeelte, het zgn. N-terminale eind van prothrombine is het nodig, dat 10 glutaminezuurresiduen worden omgezet in γ -carboxyglutaminezuren. Deze carboxylatie vindt plaats in de lever en vereist vitamine K, O_2 en CO_2 . Bij een tekort aan vitamine K door deficiëntie of door toedoen van vitamine K antagonisten komt bij de mens decarboxyprothrombine in de circulatie, dat ook bekend staat als PIVKA II (protein induced by vitamin K absence). PIVKA II kan langzaam geactiveerd worden waarbij thrombine ontstaat. In bepaalde laboratoriumtesten, zoals bijv. duidelijk bij de Thrombotest[®] werkt PIVKA remmend. Dit fenomeen leidde indertijd tot de ontdekking van PIVKA. Aangezien PIVKA II identiek is met prothrombine m.u.v. de capaciteit om aan fosfolipiden te binden vormt het een ideaal model om de invloed van de fosfolipiden binding van factor II te bestuderen.

Analoog met factor II worden ook andere vitamine K-afhan-

kelijke factoren gecarboxyleerd en bij onvoldoende vitamine K verschijnen PIVKA VII, PIVKA IX en PIVKA X in de circulatie.

Prothrombinase

De bindingen, die in prothrombine moeten worden verbroken, teneinde thrombine te vormen, kunnen worden gesplitst door verschillende proteolytische enzymen. Geactiveerde F X (F Xa) is de natuurlijke activator, maar andere enzymen (trypsine, bepaalde slangengiften) doen het ook. Deze reacties kunnen in vrije oplossingen plaatsvinden, maar zijn dan niet erg efficiënt. Onder fysiologische omstandigheden is er, specifiek voor F Xa, een veel effectiever mechanisme werkzaam.

De fysiologische activator van prothrombine bestaat uit F Xa gebonden aan een fosfolipidenoppervlak naast een molecuul F Va. (zie figuur 2).

F Xa is de geactiveerde vorm van F X, een van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren. Deze factor bestaat uit twee eiwitketens. De zware keten ($M=44.000$) bevat het actieve serine en is door middel van een disulfidebrug verbonden met de lichte keten ($M=17.000$), welke 12 γ - carboxyglutaminezuurresiduen bevat in zijn N-terminale deel. In tegenstelling dus tot thrombine bevat dit geactiveerde enzym γ - carboxyglutaminezuren, hierdoor kan het binden aan fosfolipiden. Als dit enzym naast prothrombine aan het negatief geladen fosfolipide oppervlak adsorbeert, verloopt de thrombinevorming veel efficiënter dan wanneer de moleculen elkaar in vrije oplossing ontmoeten.

F Va is een eiwit, met een mol. gewicht van 145.000, bestaande uit twee ketens, dat ontstaat uit een eiwit met een enkelvoudige keten ($M=360.000$). Deze ketens worden verbonden door een Ca^{++} ion.

Dit is de reden, dat sterke Ca^{++} -binders (bijv. EDTA) F V inactiveren. Onder fysiologische omstandigheden vindt de activatie plaats d.m.v. thrombine. F Va heeft geen eigen enzymatische activiteit, maar versterkt de katalytische werking van F Xa. Het fungeert dus als een cofactor en wordt ook wel paraenzym genoemd. Het prothrombinase wordt gevormd door reversibele adsorptie van de factoren Va en Xa op het fosfolipiden-oppervlak. Een vergelijkbare vorm van aktivatie vindt men ook twee maal bij de aktivering van F X en op diverse plaatsen in het complementsysteem.

De intrinsieke aktivatie van F X.

Het enzym, dat F X aktiveert is het vitamine K-afhankelijke F IXa. F IXa heeft voor een optimale werking eveneens een negatief geladen fosfolipidenoppervlak en een paraenzym, in dit geval F VIII, nodig. F VIII wordt, net als F V, geactiveerd door thrombine. F IXa ontstaat op zijn beurt uit F IX in een reactie, die wordt gekatalyseerd door F XIa.

De vorming van F XIa is een direct gevolg van contact van bloed met negatieve hydrofiele oppervlakken. (Hier dus geen fosfolipiden). In aanwezigheid van zo'n oppervlak wordt F XII geadsorbeerd vanuit het plasma, waardoor het een conformatieverandering ondergaat, die het een geschikt substraat maakt voor kallikreine. Kallikreine is in plasma gebonden aan "high molecular weight kininogen" (HMWK).

HMWK bevat een histidine rijk gebied, dat een positieve lading heeft. Hierdoor kan kallikreine dus indirect worden geadsorbeerd aan een negatief oppervlak en het daar aanwezige F XII activeren. Omgekeerd kan F XIIa weer prekallikreine activeren, dat zoals bovengenoemd via HMWK geadsorbeerd wordt. De vraag is dan natuurlijk: wat precies doet het proces beginnen? Momenteel denken we dat proënzymen niet volledig inactief zijn maar zelf reeds enige enzymactiviteit vertonen. Een wederzijdse activatie kan, als zij langzaam verloopt, zoals in normaal plasma misschien het geval is, gemakkelijk worden

onderdrukt door de overvloedig in plasma aanwezige proteasenremmers. De binding aan het negatieve oppervlak maakt F XII niet alleen een beter substraat voor kallikreine maar veroorzaakt ook lokaal een hoge concentratie van de reactie-componenten. Hierdoor ontstaat een niet lineair verloopend proces, dat door de bescherming van de remmers heen breekt. F XIIa activeert F XI, dat net zoals (pre)kallikreine via HMWK aan het negatieve oppervlak gebonden is. De aktivatie via F XII, XI etc. staat bekend als het intrinsieke systeem, omdat er geen stoffen aan te pas komen van buiten het bloed, behalve dan het negatief geladen hydrofiele oppervlak.

De extrinsieke activatie van F X.

Naast de intrinsieke activatie van F X kent men het extrinsieke systeem. Bijna alle cellen bevatten weefselthromboplastine, dat kan complexeren met de vitamine K-afhankelijke stollingsfactor VII. Dit complex kan F X activeren. F Xa kan op zijn beurt F VII activeren, hetgeen weer een versterkende wisselwerking geeft.

Het wordt steeds duidelijker, dat het extrinsieke en intrinsieke systeem niet onafhankelijk functioneren. Zo is het bekend, dat F VII met weefselthromboplastine F IX kan activeren. In situaties, waarbij weinig weefselthromboplastine aanwezig is, wordt de werking van F VII op F X duidelijk versterkt door toevoegen van de factoren VIII en IX, maar onafhankelijk van de contactfactoren XII en XI. Dit verklaart waarom haemofilie A en B (een aangeboren tekort van resp. F VIII en F IX) gepaard gaan met een ernstige bloedingsneiging.

Een stollingsbeperkend mechanisme.

Protein C is een vitamine K-afhankelijk plasma-eiwit, dat door thrombine wordt omgezet in een eiwitplitsend enzym. Dit enzym heeft echter niet een stollingsbevorderende werking

maar remt de voortgang van het stollingsproces juist. Het beschikt over γ - carboxyglutaminezuren en adsorbeert via Ca^{++} aan fosfolipidenoppervlakken. Als het daar het eveneens geadsorbeerde F V en F VIII ontmoet, breekt het deze af tot niet-functionele polipeptiden. Dit is weer een voorbeeld van negatieve terugkoppeling in de bloedstolling.

De rol van de bloedplaatjes in de stolling.

In fysiologische omstandigheden voorzien de bloedplaatjes in de fosfolipiden, nodig voor de stollingsreacties. Zwaal heeft aangetoond, dat de buitenkant van de plasmamembraan van de trombocyt geen significante stollingsbevorderende eigenschappen bezit, de binnenkant daarentegen wel: met name het fosfatidylserine (PS) is essentieel omdat het een negatief geladen oppervlak levert, nodig voor de binding van de vitamine K-afhankelijke factoren. Dit fosfatidylserine komt praktisch alleen voor aan de binnenzijde van de plasmamembraan van de trombocyt. Wanneer trombocyten worden geactiveerd door de combinatie collageen/thrombine komt een deel van de binnenkant van de plasmamembraan ter beschikking aan de buitenkant (het zgn. "flip-flop-model"). Hierbij worden de trombocyten niet afgebroken, hetgeen men kan meten omdat er geen intracellulaire enzymen in het reactiemedium terecht komen. Wel wordt de zgn. "release reaction" in gang gezet, waarbij materiaal vrijkomt uit de granulae van de trombocyten, zoals serotonine, ADP en F V. Flip-flop en F V release samen verklaren ook de specifieke Xa bindingsplaatsen die ontstaan op het oppervlak van geactiveerde trombocyten.

Thrombine en Thrombose.

Thrombine is het centrale enzym in de haemostase en bij het ontstaan van thrombose. De studie van de thrombinevorming

is derhalve van groot belang voor de vele ziektebeelden waarbij haemostase en thrombose een rol spelen. Er is de laatste tijd tevens in toenemende mate bewijs aangevoerd, dat (micro-) thrombose niet alleen een belangrijke complicatie van artherosclerose is, maar ook een rol, mogelijk zelfs een belangrijke, speelt bij de pathogenese van atherosclerose.

Dat bloed stolt onder invloed van thrombine, dat thrombine een fibrinogeenoplossing omzet in een soort gel, is het meest indrukwekkende fenomeen dat thrombine bewerkstelligt in vitro, maar in vivo is het waarschijnlijk minder belangrijk. Sinds de jaren '60 is het duidelijk geworden, dat de thrombocyten een belangrijke rol spelen in de processen haemostase en thrombose. Aanvankelijk deed dit de rol van thrombine minder naar voren komen. Recent is het steeds duidelijker geworden, dat juist thrombine een van de belangrijkste prikkels is waardoor thrombocyten bij deze processen betrokken raken. Thrombine is echter niet de enige effector voor deze cellen. Prostaglandines, ADP, serotonine etc. spelen alle een rol. Thrombine echter maakt de plaatjesreactie irreversibel en is ook een goede kandidaat voor de eerste en belangrijkste plaatjesactivator. Het is derhalve niet langer te verdedigen, dat thrombinevorming uitsluitend een rol zou spelen bij de veneuze thrombose.

Literatuur

1. De Bloedstolling, thrombose, atherosclerose en het hartinfarct. Een uitgave van Natuur en Techniek, augustus 1979.
2. H.C. Hemker 1981. Vorming en functie van thrombine. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. (in druk)
3. Jackson, C.M., Suttie, J.W. 1977. *Physiol. Rev.* 57, 1-70.
4. Griffin, J.H. 1979. *Seminars in Thromb. and Haem.* 5, 254-273.
5. Zwaal, R.F.A. 1978. *Biochem. Biophys. Acta* 515, 163-205.

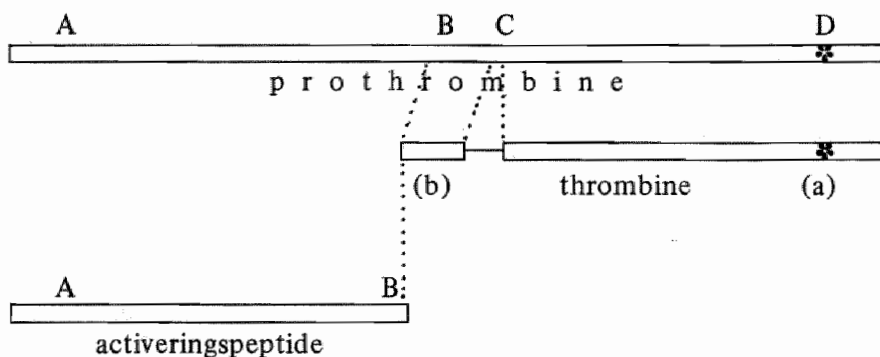


Fig. 1. Een "stokmodel" van het prothrombine

Het molekuul is in ontvouwen toestand weergegeven met het NH_2 -terminale einde links. Bij A bevinden zich de γ -carboxy-gutaminezuren die o.i.v. vitamine K worden ingebouwd; bij D het aktieve serine. Bij B en bij C zijn de plaatsen waar het prothrombinemolekuul geknipt moet worden om thrombine te laten ontstaan. De twee delen van het thrombinemolekuul blijven verbonden door een cystinebrug.

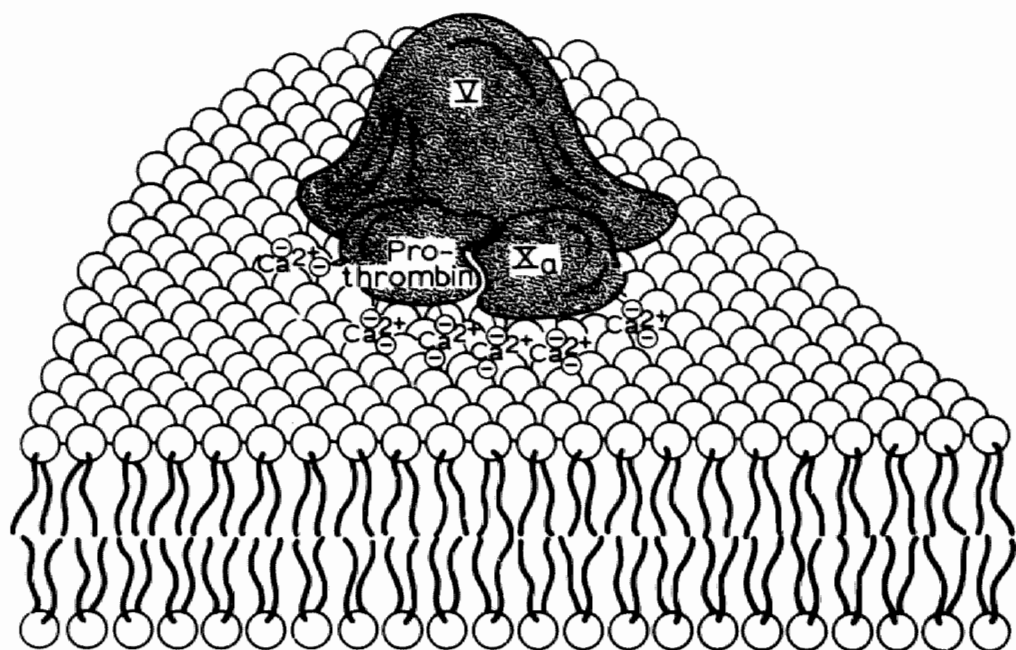


Fig. 2. Het prothombinase kompleks.

Op een fosfolipide dubbellaag, waarin de polaire koppen door cirkeltjes zijn aangegeven en de vetzuurstaarten door streepjes absorberen het prothrombine en factor X_a via Ca^{++} ionen en factor V door hydrofobe binding. Alleen in deze configuratie kan thrombine snel worden gevormd.

APPENDIX B

BIBLIOGRAFIE

De vroege literatuur over de bloedstolling en hemostase is zeer verspreid en soms moeilijk toegankelijk. Wie een indruk wil krijgen van de ontwikkeling van de kennis op dit gebied is verplicht tot vrij uitgebreide speurtochten in bibliotheken in binnen- en buitenland.

Om dergelijk werk voor eventuele later geïnteresseerden te vergemakkelijken heb ik een vrij uitgebreide bibliografie en een fotocopiearchief aangelegd.

Beide maken geen aanspraak op volledigheid. Schattenderwijs is 80 à 90% van de relevante originele stukken erin te vinden. De bibliografie bestaat uit drie afdelingen.

- I De dissertatie van Schröder van der Kolk is integraal overgenomen.
- II De bibliografie van Pekelharing is integraal overgenomen.
- III De eigenlijke literatuurlijst van de in dit proefschrift behandelde artikelen is het derde deel.

Een asterisk bij de betreffende referentie geeft steeds aan of een copie van het betreffende artikel in ons archief aanwezig is.

DISSERTATIO
PHYSIOLOGICO-MEDICA
INAUGURALIS,

SISTENS

*SANGUINIS COAGULANTIS HISTORIAM, CUM
EXPERIMENTIS AD EAM ILLUSTRAN-
DAM INSTITUTIS:*

QUAM

FAVENTE SUMMO NUMINE

EX AUCTORITATE

RECTORIS MAGNIFICI

CORNELII DE WAAL,

*A. L. M. Phil. et J. U. Doct. in Facultate Philo-
sophiae Theoreticae et Literarum Humaniorum
Prof. Ordinarii,*

ET

CONSENTIENTE FACULTATE MEDICA

PRO GRADU DOCTORATUS,

SUMMISQUE IN MEDICINA HONORIBUS
RITE ET LEGITIME CONSEQUENDIS

IN CHORO TEMPLI ACADEMICI

PUBLICO AC SOLEMNI EXAMINI OFFERT

JACOBUS LUDOVICUS CONRADUS
SCHROEDER VAN DER KOLK,

LEOVARDIENSIS,

ad diem XVII Junii MDCCCXX. Hora XI.

GRONINGAE

Apud W. VAN BOEKEREN, Bibliopolam.

Ignoscat itaque Lector, quae minus bene expressae aut leviori manu tractata inveniat, viriisque juveniliū tenuitati et festinationi, quae haec tradere me coactum vidi, adscribat.

Gratum vero obtestor animum pro innumeris beneficiis, quae Praeceptores Clar. DRIESSEN, THUESSINK, BAKER, STRATINGH, ULKENS, HENDRIKSI alii-que, per Academicæ huius vitae curriculum, in me contulerunt, proque peculiari benevolentia, quae me semper prosecuti fuerunt, maximas publice ago gratias, quibus ne unquam indignus videar, summo semper militar studio.

*In elaboranda hac Dissertatione in tria capita ita-
lam dividere, optime scopo respondere duximus: nempe
ut in*

I. Cap. succincta coagulationis sanguinis praemittitur historicæ

II. Breviter, quae in commentatione priori tractata erant, exponerentur, et

III. Haec omnia novis, quantum temporis penuria nos admisit, experimentis illustrarentur.



P R A E F A T I O.



Quum in Quaestione, hac in Academia ante duos annos, de sanguinis coagulatione, proposita elaboranda versarer, pluraque hac de re experimenta instituissem, debito carens, propter rei necessitatem, ad difficiliora pericula instituenda morbosumque sanguinem indagandum, auxilio, ulteriori perquisitioni plurima intacta, dum, relicturum mox apparuit. Haec itaque, ut Dissertationis Inauguralis loco inservirent, ulterius elaborare mecum constitueram, dum melius foverent otium atque occasio; ast quid humanis consiliis levius? variarum rerum concursu initio detentus, inopino optimum carissimumque Patrem functo fato mihi ereptum vidi. Tanta clade depressus animus non nisi tarde ad severiora studia sese erigere valuit.

DISSERTATIO PHYSIOLOGICO-MEDICA.



CAPUT I.

Historia Coagulationis sanguinis.

§ I.

Sanguinem jam antiquissimis temporibus tanti aestimatum esse, ut tanquam sanctum quid, in quo omnis vita esset posita, consideraverint, satis constat⁽¹⁾; nemini ergo mirum videatur, sanguinem ab omni aevo hominum excelsae attentionem, praecipue, si recordetur, sacerdotibus ad aras animalia macantes uberrimam occasionem habuisse hunc humorem inveniendi, indagandique ejus naturam.

Primus autem qui, quantum ad nos venit, sanguinis coagulationem rite ad naturam descripsit, merito HIPPOCRATES nominari meretur; dicit enim: „Quando „quis victimam mactet, donec calidus fuerit, liquidus „erit sanguis; postquam autem refrigeratus est, congelatur. Si vero quis ipsum conquescet, et fibras eximat, non congelatur; fibrae enim frigidae sunt, et „glutinosa⁽²⁾,” et paulo post: „si quis corpus hominis „secet,

(1) Levitic. Cap. 17. Art. II, 14.

(2) De Princip. et Cam. Art. 9. Edit. VAN DER LINDEN, tom.

„Iacet, ubicunque velit, sanguis calidus fluit, et quam-
 „diu sane calidus fuerit, siquidus erit; postquam vero
 „refrigeratus est, tum ab intrinsico frigore, tum ab
 „extrinseco, pellicula fit et membrana, et si quis hac
 „pellicula detracta modico tempore sinat, aliam pel-
 „liculam factam videbit; si vero quis hanc semper adi-
 „mat, alia rursus pellicula a frigido generatur.” Frigori
 „ergo coagulationem adscripsit *IMPROBABILES* (3); quia
 „et in vivo corpore a pituita frigida e cerebro, uti pu-
 „tabat, effluente in venas sanguinem coire opinatus sit.

ARISTOTELES coagulationem in genere ita secundum
 „quatuor Elementorum theoriam explicat, ut quae
 „plus aquae habeant, solo igne spissari possint, quae
 „vero plus terrae, concrecere (5); fibram sanguinis
 „proximam esse coagulationis causam credit, qua parte
 „demia, nulla oritur coagulatio; refrigeratione etiam cogi
 „sanguinem putat (6). — In quorundam animalium san-
 „guine fibras decesse, adeoque coagulationem non subire
 „affirmat, uti sanguis Cervi, Damae et Bubali; Taurorum
 „autem celerissime concreceret; homini sanguis est te-
 „nuissimus, mundissimus; in focinis sanguis nigrior
 „et crassior est, quam in maribus; in juventute fero-
 „rior, in senectute crassius, niger et paucus; parte infe-
 „riori.

„riore crassior et artior est sanguis, quam in superi-
 „oriore (7).”

GALENUS, qui in arteriis etiam contineri sanguinem
 „primum demonstravit, sanguinem arteriosum subtiliorem
 „et vaporosorem esse credidit (8). Licet in ejus operti-
 „bus evolendis non multum de coagulatione sanguinis
 „invenimus, tamen loquitur de sanguine, qui ab aere
 „frigidò circumfusò spissatus et coagulatus fuerit, cas-
 „silitate ejus extincta, atque inde e refrigeratione nigrore
 „contracto; et de sanguine, qui calore innato per se
 „magisque vitante concreverit, quem cum hepatis colore
 „comparat; additque mutationem in coagulatione factam
 „viam esse ad putredinem (9).

Post *GALENUM*, per plurimorum, seculorum spatium
 „nulla fere incrementa cepit physiologica corporis et
 „praecipue sanguinis cognitio; quin potius omnes scientiae
 „summis tenebris sepulcae terram quasi effugere videban-
 „tur. Servilem in modum *GALENUM* describendo, non
 „Naturam, sed *GALENI* systema auctores indagasse fere
 „crederes.

§ 2.

Post tantas caligines accensa tandem denovo scientiarum
 „face, atque naturae investigatione restaurata; cum tota
 „physiologia etiam nostra increvit sanguinis cognitio.

Hanc

(3) 1. c. Art. 10. p. 52.

(4) De vicu aërior. Art. 39. tom. 2. p. 131. de Morbo Sacro &
 Art. 8. 9. tom. 2. p. 146. sq. et aliis locis.

(5) Meteorol. Libro 4. Cap. 7. Edit. Casaubon. fol. 1596. p. 4574
 Litt. D.

(6) Meteorol. Lib. 4. Cap. 10. in fin. p. 462a.

(7) Part. animal. Lib. 2. Cap. 4. p. 748. mus. Alina. Lib. 2.
 Cap. 19. p. 619.

(8) De usu part. Lib. 4. Cap. 4. p. 140.

(9) De Hipp. et Plac. decret. lib. 4. Cap. 8. p. 266. tom. 2.

Hanc naturam perferendi cupidinem, et ardorem nostrum inquirendi et enucleandi corpus quidem præputatis immortalibus viris FALLOPIO, EUSTACHIO et VESALIO debemus, qui tamen sanguinis historiam parum ditaverunt. MERCURIALIS (1538—1606), præcipue in enendandis veterum locis occupatus, de sanguine sententia habet: negat ARISTOTELIS sententiam, sanguinem extra corpus idæo congelari, quoniam refrigeratus est; quia secundum illum in jecur et a venis in ventriculum præcipitatus concrevit et congelatur, quum hic et omnibus aliis locis extra venas calidus maneat; ratio autem coagulationis est, „quia, quae habent proprietatem conservandi sanguinem, sicuti quilibet locus conservat formam proprii locati, et ideo ubique sit sanguis, cum extra locum proprium necessario concreseat et congelatur (10).”

Nullus autem tantum de sanguinis historia meritis est, quam immortalis HARVEY (1578—1657) circulationis sanguinis detector (1619), qui luce dispersa in sanguinis naturae explicationem fere omnes incubuere auctores.

Ipsius HARVEYI sententia de coagulatione sanguinis haecredit: „prouti sanguis vivit, parsque præcipua animalis est; ex succis simul mistis constans, est similis animata pars ex anima et corpore composita, (animam enim in sanguine residere putavit (11)),

”EVS-

”evanescente autem ob extinctum calorem nativum illi sanguinis anima, substantia hujus nativa illico corrumpitur et dissolvitur, — primo in cruorem, postea in partes rubras et albas; partes aliae fibrosae sunt et densiores (reliquarum vinculum); aliae ichthiosae et ferrosae, quibus coagulatus thrombus innatare solet. — Partes istae non insunt vivo sanguini, sed a morte solum corrupto et jam dissoluto (12).”

Post HARVEYUM, HELMONTII (1577—1644) theoria non parum inclruit: quaecunque putredinem in sanguine hic negat, quum Archæus (spiritus ejus vitalis) illam areat; „Cruor accens: mox contra venarum naturam totiusque carnis indolem (quandiu vivit) coagulatur; nam datum in cadavere cruor a coagulatione præservatur a vera, e qua si exiderit, statim grumescit (13). Acidum in pleuride adest, et cruor venæ secta effluens grumescit etiam exando, sive ante cruoris condensationem, quae grumescencia sive cascatio est acoris effectus (14); Coagulum corruptionis est initium (15); Acidum illud extra vasa generatur, et ad sanguinis coagulationem sua confert (16).”

FRANCISCUS SYLVIVS DE LE BOE (1614—1672) effervescentiae primus salivam, succum pancreaticum inter et bilem auctor, consistentiam et coagulationem sanguinis deducit ab effervescentia humorum, quae e pitui-

PHILOS.

(12) l. c. p. 670.

(13) Helm. Orus Medicin. 1652. P. 319. No. 15.

(14) l. c. p. 320. No. 18.

(15) p. 743. No. 22.

(16) C. SPERMING, Geschichte der Arzneikunst, 4. band, p. 364.

(10) Praelect. Acad. ed. 1627. libr. 3. de affection. imi ventris. Cap. 19. p. 41.

(11) Exercit. de generatione Animal. Exc. 52. de Sanguine etc. in

sae, salivae, et succi pancreatici cum bile mixtione oriatur (17); densitatem et coagulandi proprietatem sanguini conciliat acidum ipsi admixtum (18), tamen refrigerationem aëris coagulationem adjuvare affirmat (19); acidum superat in inflammatione, dissolvitur autem sanguis bile superante, uti in peste (20).

J. BOHY (1640—1718) dicit „Lympham et serum „idem esse, nullasque fibras in sanguine dari, sed gelatinam (21); fluiditas atque calor sanguini simul in „existentes motus potius vivifici effectus et producta „videntur; sanguis particulis ramosis ac viscidioribus „turgidus, si quiescat, plus minus grumescit et congelatur: ideo imprimis, quod calor, viscidam et gelatinosam hanc substantiam solvens, pereat (22).”

R. VIEUSSENS (1641—1716) monet frequentia „non „solum ob circulationem et fermentationem finitam con- „crevit sanguis extra vasâ, sed quia partes illius ambien- „tibus corporibus motus sui aliquid communicant, unde „fit, ut sensim concrecant (23).”

J. N. RECHLIN (1646—1706) fluiditatis causam motum esse sanguinis contendit, quo motu ablato sit partium fibrosarum secessio a liquidis (24).

CL

(17) Prax. Med. lib. 1. Cap. 11. p. 177.

(18) Prax. Med. App. Tract. 2. p. 630.

(19) Prax. Med. l. 1. Cap. 40. p. 281.

(20) Prax. Med. App. Tract. 2. p. 651 et p. 633.

(21) Circul. Anatom. Physiol. 1710. p. 168. 169.

(22) De princip. Vitali. p. 51.

(23) De mix. princip. 1715. Cap. 8. p. 66.

(24) De fabrica et Ussu Cord. 1672. in Haller. Disf. Anatom.

om. 2. p. 341.

CL. STAHL (1660—1734) inter circulationis usus concussonem refert sanguinis, qua fluxilis servatur et a coagulatione praeservatur (25).

C. A. HELVETIUS (1685—1755) aeris influxu coagulationem oriri credit, aere enim in vasâ viva inflato sanguinem coagulantem invenit, sanguinemque in pulmonibus aere condensari (26).

HAMILTON hoc tempore adhuc locusus fuit de sanguinis aciditate, unde coagulatio sanguinis et feri secretio proveniret (27).

F. HOFFMANN (1660—1742) frigori sanguinis coagulationem adscribit, quod a gelatina derivat in sanguine praesente (28).

§ 3.

Inter illos vero, qui plurimam Physiologiae lucem attulerunt, unde nova fane in Medicina periodus formare licet, merito immortalis noster refertur BOERHAAVIUS (1768—1738). Hic fluiditatem sanguinis a motu globulorum rotatorio deducit; tamen etiam circulationem causam esse credit: dicit enim „motum „solum circumducti sanguinis efficere atque conservare „ejus mixturam, fluorem, calorem etc.; dum augmenta „vel decremента, absentia vel praesentia illius haec „secum vel habet vel destruat (29).”

SCHWEN-

(25) Disf. de Vena Port., port. malon. 1698, in Hall. Disf. Anat. tom. 3. p. 133.

(26) Hall. Disf. Anat. tom. 8. p. 275. Mem. de l'Acad. des Sciences. Par. 1718. p. 29.

(27) De febre Miliari in SYDENHAMI Oper. Omnia. 1723. p. 539.

(28) Oper. Omnia. 1748. tom. 1. lib. 1. Sect. 1. Cap. 5. § 9. p. 37.

(29) Inst. Med. § 289. fq. et 290.

SCHWENKE quiete et refrigeratione separationem sanguinis a ferro perfici opinatur, fallere autem hoc experimentum, nisi calor sit inter 32° et 96° FAHR.; si calidior est, fluidus maneret sanguis; idem eveniret, si angustioris oris vasculum sanguine repleveris (30); et dicit alio loco in procul dubio in frigore citius coagulatur sanguis (31). Soli refrigerationi coagulationem sanguinis venosi adscribit LUDWIGIUS, arteriosus autem putredine dissolveretur (32).

Sequenti modo de coagulatione ratiocinatur VAN SWIETEN „in sanguine hominis etiam finisimi maxima proclivitas est in concretione; — haec vis concretiva aucto calore increscit plurimum (33); causa fluiditatis in ipso sanguine non haeret, requiritur alia causa, quae est motus sanguinis continuus per vasa; simulac ille cesset, statim fiunt sanguinis coagula.” — et paulo post: „frigus auctum sanguinem citius concretum post: „cere facit (34).”

Tanta autem BOERHAAVII fuit auctoritas, ut per longum tempus illius sententiam amplecterentur auctores, cui HALLERUS novam vim conciliavit; tamen praeter motum sanguinis, quo globuli a mutuo contactu continuo dinovoentur, neque vi attractili tempus datur, quo elementa admixti possint, etiam calorem inter fluiditatis sanguinis causas refert (35).

Egre-

(30) Haemastol. 1743. Cap. 9. p. 90. fq. et 103.

(31) l. c. p. 35.

(32) Inst. Phys. 1752. § 177. p. 63.

(33) Comment. in Aphor. Ed. ult. 1785. tom. 1. § 96. p. 136, et § 115. art. 2. p. 174.

(34) l. c. § 117. p. 176.

(35) Elem. Phys. 1760. tom. 2. pag. 282; 284.

Egregia autem sunt experimenta, quae cl. BURT in-
stituit; quorum praecipua verbo hic adnotabimus. San-
guis in vase clauso 12 hor. spatio longe minorem feri
quantitatem separat, quam in vase aperto, et quidem
ratione 1 : 10; crassamentum in vase priori erat laxius
et mollius (36); coagulatio caloris amissi est effectus. In
uno homine eodem tempore in altero brachio vulnus
exiguum, in altero amplum inflixit; post 12 hor. eva-
poratione sanguis prior dr. ii, alter dr. iij amiserat;
prior feri dr. iv, alter dr. vii si separaverat; et in altero
experimento sanguis ex amplo vulnere effluxus evaporati-
one duplo plus post 12 hor. amiserat, quam qui iuxta
brachium exiguo flumine manaverat. Serum ab illo se-
paratum ad serum alterius erat, uti 5 : 2. Sanguis in
patina plana acri expositus citiusque frigescebat minorem
feri copiam, quam in vasculo separat; haec feri minor
separatio oritur, vel a frigore intensiori, cui sanguis
exponitur, vel si subito temperaturae infra 60° Fahr.
exponatur, vel quia in vase clauso vel parvi officii, vel
in aere flagrantem aut vacuo fervatus, lente et acquabi-
liter refrigeratus fuerit (37).

§ 4.

Vix autem ullus in sanguinis historia tantum praesti-
tit, tantaque diligentia ejus naturam indagavit, quam
cl. HEWSON, qui non tantum experimentis suis multum
lucis

(36) Diss. de spontanea sang. separatione, Edinb. 1760 in San-
dfort Theaur. Diss. tom. 2. p. 505.

(37) l. c. p. 509.

lucis hac in re disperfit, sed et plurimis veterum opinionibus masculae sese opposuit (38).

Vidit cl. Vir sanguinem intra ligaturam in vena jugulari quiescentem, omni refrigeratione semota, quidem coagulari, sed longe tardius, quam si aeri expositus in vasculis fuerat collectus; soli igitur quieti tribuendam coagulationem negavit (39); deinde sanguinem vena contentum frigori 14° Fahr. exposuit, quo frigore sanguis congelabatur, degelato autem nunc denum coagulabat; ergo refrigerationi non adscribendum (40), quin calor coagulationi potius favet; experimentum SCHWENKII, sanguinis in 96° Fahr. non coagulantis, falsum invenit (41); in venis vero inflato aere sanguis subito reddebatur Jaci coloris, post 15 min. coagulabat, longoque citius, quam si sanguinem venis inclusum foli quieti exposuisset; quam maxime ergo coagulationi favebat aer, licet ejus unica non esset causa (42); tandem ex variis experimentis illi patuit, sanguinem sub agone mortis citius coagulare, quod debilitatae vaforum adscribit actioni (43), qua de re postea uberius.

Ab his vero longe secedit cl. P. THOUVENEL, qui coagulum sanguinis ex mucii concretionem, quae calore perficeretur, deducit; placenta sanguinis celluloso-reticularem vocat et fibrillas sanguinis ad signentia pertinere citu-

eredit (44), quod cl. BORELLUS tam diu antea demons-
strare jam conatus fuerat (45).

Licet egregius HEWSONI liber jam aliquandiu in lucem fuerit editus, tamen diu adhuc contra BOERHAAVE VII auctoritatem luctabatur quasi; unde hoc tempore plurimi adhuc quietem ut et frigus tanquam coagulan-
tis causas consideraverunt. Huc pertinent cl. MARR-
NER (46), GAUPTUS (47), CALDANI (48), DEJEAN (49)
et alii.

Cl. MOSCATI coagulationem neque frigori, neque quieti adscribendam censet, sed sanguinem extra corpus eam ob causam coagulari, quia aer e sanguine phlogiston eliceret (50).

Mira sane est sententia cl. ROSA (51) de sanguinis coagulatione. — Veterum enim pneumaticorum vestigia premens, credit arterias sanguine nequaquam solo admi-
pleas esse, sed spiritum cum sanguine paucum per arterias distribuui. — Spiritus hic (quem vaporem animaleum et tandem aerem dephlogisticatum nominat) respiratione haustus sanguini admiscetur, cujus secesu sanguis coa-
git-

(44) De corpor. nutritivo et nutritione. Pisc. 1770. p. 13. in
Comment. de reb. in Med. gest. tom. 18. p. 498.

(45) De motu animalium, libr. 2. propof. 132. p. 265. fq.

(46) Praellect. in Boerh. 1772. tom. 2. p. 240. fq.

(47) Inst. Pathol. 1782. § 336.

(48) Inst. Phys. 1784. p. 53.

(49) Comm. in Gaub. 1792. tom. 2. p. 132.

(50) Versuche und Beobacht. über das Blut. Stuttgart 1780. p. 36. fq.

(51) Lettere Estemprances sopra alcune curiosità filosof. Mus. 1782--1784. in Comm. de reb. in Med. gest. tom. 28. p. 683.

(38) Experiment. on the blood. Lond. 1770. transcriptum a Cl. VAN
DEN WIJNPERSSE 1785. qua editione usus fui.

(39) L. c. Exp. 4. p. 20.

(40) L. c. Exp. 5. p. 22.

(41) Exp. 1 et 2. p. 3. fqq.

(42) Exp. 6. p. 23. fq.

(43) Exp. 21. p. 68. fqq.

gulatur; et paulo post dicit, cruorem lymphaticum et serum in sanguine solius vaporis animalis beneficio conjuncta invicem esse atque mixta; subtrahit. Illo vapore partes illas a mutuo nexu secedere.

Prisquam HARVEY sententiam quodammodo refutavit CL. METZGER; secundum illam enim sanguis in vasis animalis vivi detentus, vi vitali est praeditus, eaque vis vitalis ex sanguine emisso vaporum forma in aerem forte secedit (52).

Non multum ab hoc secedit CL. HUNTER, qui sententia tradidit: aerem esse causam coagulationis negat, inquit: vacuum cuius coagulati sanguinem testatur (53); sic sanguis in cadaverum vasis, inque cavitatibus corporis effusus aliquando omnis, aliquando neutiquam post mortem coagulatus est; — refrigerationem sanguinis coagulationis non esse causam HEWSONI concedit, quum et piscium sanguis coeat (54). Quietam maxime coagulationi favere putat, non vero quietem per se solum, sed sub quibusdam circumstantiis; quantum licet enim sanguis extra corpus agitear, tamen ejus concretionem hic motus non arceat, sed retardat tantummodo (55). Ex his concludit, nec aeri, nec frigori, nec quieti coagulationem esse adscribendam; credit autem, variis-que argumentis stabilire conatur, vi corporis ipsius vitali flui-

(52) *Grundriss der Physiol.* 1783. p. 75.

(53) *Treatise on the blood.* 1794. German. Versuche über das Blut, per Hebenstreit. 1797. 1. band. p. 85. sq. hac editione usus sum. --- Jam antea haec exposuerat in *Medic. Comment. of Edinb.* tom. 2.

(54) 1. c. p. 84.

(55) 1. c. p. 86. sq.

PHYSIOLOGICO-MEDICA.

13

fluiditatem conservari sanguinis (56); quum vero vis vitalis corporis vel vaporum non semper coagulationem arceat, quin sub quibusdam conditionibus illam potius accelerare videatur; et e contrarie mors non semper hanc producat, &c. in morte subitanea post gravia animi pathemata etc., concludit aliud quid accedere, et hoc est ipsa vis vitalis sanguinis, qua sanguinis partes musculorum fere ad infar. sese mutuo attrahunt, spissescunt et coagulantur (57).

CL. LEVISON hanc theoriam sequitur et contra argumenta CL. HENDY (58) defendere conatur (59).

CL. BLUMENBACH vim vitalem sanguini profus denegavit, et omnia phaenomena vitae adscripta ex aliis causis explicanda censet (60), quem secuti sunt F. L. KREYSIG (61), T. G. A. ROOSE (62) et nuper HERMANDEZ (63).

Alii iterum vim vitalem sanguinis stabilire variis argumentis conantur, uti HUFELAND (64), DUMAS (65), SPRENGEL (66) et BURDACH (67), ne de pluribus dicam.

§ 5.

(56) 1. c. p. 38.

(57) 1. c. p. 91. sqq.

(58) Enquiry in tho the opinion of Mr. HUNTER, that the blood is alive.

(59) Versuch über das Blut. 1782. sect. 4. p. 29. sqq.

(60) De vi vitali sang. deingenda. Gott. 1795. et *Inst. Phys.* § 49. p. 41. sqq.

(61) De sanguine vita destituto. 1798.

(62) *Grundzüge über die Lebenskraft* 1800. p. 119.

(63) *Essai sur le Typhus.* Paris. 1816. Cap. 2. p. 2. sqq.

(64) *Pathogenia.* Amst. 1800. p. 57. sqq.

(65) *Anfangsgr. der Phys.* p. 51. sqq.

(66) *Inst. Phys.* tom. 1. p. 385.

(67) *Physiol.* p. 78.

§ 5.

Hæc de vi vitali sanguinis opinio ulterius confirmata est experimentis et ratiocinatione cl. PARNETIER et DÉVEUX, qui in coram tractatu de sanguine præcipue HUNTERUM secuti sunt. Secundum illos enim coagulationis causa neque in aeris neque, frigoris, aut caloris actione nec in densitate sanguinis est ponenda (68); sanguinem enim fluidum vivere opinantur, et ratione temperis, quo emissus fuit, vitam amittere, usque dum plane fortuitus fuerit; quo momento pars fibrosa sub vitis, morientis musculi infusa, palpationibus sese contrahit; tamen motus et quies hanc coagulationem quam maxime impediunt aut juvant (69). Hanc Theoriam etiam supra enarrato HEWSONIS Experimento applicuerunt, sanguinis nimirum sub agone mortis citius coagulantis, quod e vi vitali debilitata, qua vix amplius crederetur coagulatio, deducere et explicare voluerunt (70).

Cl. FOURCROY sanguinis coagulationem ab oxygenio oriri credit (71). Eandem opinionem fovet cl. AUTENRIETH, qui hydrogenio facultatem adscribit sanguinem dissolvendi (72); hinc in corpore mortuo, in vasis laceratis vix aut laxius diffundatur sanguis coitus; in suffocatis vero omnis deficeret coagulatio, quorum et adducit sanguinis laxitatem in febre putrida (73); respi-

128

ratione sanguinis pars fibrosa majorem adipiscitur nulum fese a ferro separandi, inque massam solidiorem transeundi; hinc pars coaguli superior firmior esset (74). Vitam quoque sanguini tribuendam censet, quae coagulationi faveret, et repulsiyam globulorum vim, quæ durante coagulatione evanesceret (75).

TREVIRANUS iterum avertit, quietem et refrigerationem coaguli esse causas negat (76); conjunctio sanguinis particularum ad unam massam (in vivo corpore) secundum illum est status coactus, ita ut, actione organis in sanguinem subacta, separatio partium sequatur. Sufficit porro Alkali in sanguine solum tenere albumen; quo alkali detracto coagular sanguis (albumen enim et pars fibrosa secundum TREVRANUM non differunt); hinc in polo cõmumnae Voltaicae negativo coit sanguis; ob detractum ibi alkali; hanc ob causam non in parte fibrosa, sed in ferro alkali invenimus; hoc autem Alkali ab Albumine separatur acidis in sanguine extra coitus evoluto, quia oxygenii partem deponeret ferri oxydum in sanguine præferts (77).

Cl. Tandem SASSY ex egregiis suis experimentis in sanguine animalium somno hyberno expositorum, ubi vix ulla coagulatio, concludit oxygenio sanguinem debere coagulandi facultatem (78), qua de re postea uberius agemus.

§ 6.

- (74) l. c. § 525. fq. p. 331. fqq.
 (75) l. c. § 127. p. 75 et § 229. p. 149.
 (76) Biologie 4 Band, p. 548.
 (77) l. c. p. 561. fqq.
 (78) Reil Arch. 12 Band 3 Heft p. 359.

- (68) Reil Arch. 1 Band. 1794. 2 Heft p. 118. fqq.

- (69) l. c. p. 124. fq.

- (70) l. c. p. 125. fq.

- (71) Syst. des Comotaf. chymiq. 1801. tom. 5. p. 141.

- (72) Handbuch der Phys. 1801. 1 band. § 45. p. 24.

- (73) l. c. § 519. p. 320.

§ 6.

Alii vero aliam viam ingressi fuerunt, qua coagulationem explicarent, et oculi acumine microscopio magis penetrantē causam detegere et videretur, quae nudo oculo latebat.

Postquam enim cl. LEEUWENHOEK globulos sanguinis detexerat, singulumque globulum ex 6 rubris minoribus, qui singuli iterum 6 serofos continerent, sibi finxerat, credidit globulos serofos, pressione vasorum liberatos, a semet invicem disiliendo serum formare, quod in sanguine coagulato prodit.

CL. MALPIGHIUS partem fibrosam sanguinis sub microscopio visam quidem comparat cum contextura fibrosa et quasi nervis fibris compaginato reti (79), non autem de ipsa loquitur coagulatione.

CL. vero HEIDMANNUS vividus motus reteque femari rubellum, in quo alternatim contractiones et dilatationes peragebantur, observavit, quos motus post 10 min. in ranis Galvanismi ope refuscitare potuit, illosque parti fibrosae coagulanti adscribens ad irritabilem ejus naturam concludit (80). Hunc motum pari fere modo observarunt VILLAR et GILBERT (81). In experimentis vero cl.

THOUR-

THOURDES (82) et CIRCAUD (83), repetendis non eundem vidit eventum HEIDMANNUS. Hi enim in parte fibrosa recentere sanguine elata contractiones excitare Galvanismi ope sibi visum fuit; tamen PROSCASKAM, PESSINAM et GANDOLFFI etiam hunc motum non potuisse observare narrat HERMANDEZ (84).

Nemo autem hos motus melius descripsit, quam cl. TREVIRANUS, qui per alium motum vidit a modo dicto diversum, multoque celeriores, vividiores breviusque durantes (85); de quo postea uberius.

§ 7.

Si illa, quae priores paginae ex plurimis tamque diversis auctoribus de coagulatione sanguinis congesta tenent, uno in conspectu videamus, sane mirandum videtur, quomodo opiniones revera easdem aut analogas duntaxat, saltem quoad verba saepe mutaverint et contorserint quasi Auctores, ut suo quisque systemati accommodatas redderet; quatuor autem opiniones praecipuae floruerunt: nimirum aut *refrigerationi*, aut *motui ablati*, aut *vi vitali*, aut *aëri* facultatem coagulandi sanguinem adscripserunt auctores, quibus accedit chemica explicatio cum his commixta.

Idem Refrigerationis, qua sanguis extra corpus coagretur, primi cohere Melici, uti HIPPOCRATES cui

(82) Gilb. Ann. 10 Band. p. 499.

(83) Gilb. Ann. 12 Band. p. 236.

(84) Essai sur le Typhus. 186. p. 14.

(85) Biolog. 4. Band. p. 666. fqq.

(79) Disc. de Polypo Cord. vid. Manger. Bibl. Annt. rom. 2. p. 120.

(80) Reil Arch. 6 Band. p. 417. fqq.

(81) Gilb. Ann. 18 Bdg. 2 St. p. 158. fqq.

sententiae ARISTOTELES dein, et CALENUS etiam faciunt; quum vero postea auctores sese excruciant, ut artificiosè naturam explicant, haec opinio obliata est; quam vero, e ciberibus quasi refectam, iterum divulgavit CL. HOFFMANN, atque ulterius exposuere CL. SCHWENKE, LUDWIG, BUTT et alii. CL. HALLER refrigerationem adjuvare et favere coagulationi, non verò causam esse statuit, cui consentiunt MARRIER, GAUJUS, et CALDANI; deinde negavit et suppressit quasi hanc opinionem recendit aëras.

Fere eandem sententiam subit altera opinio, nimirum Motum subitam causam esse coagulationis; non prius autem haec introiit opinio, quam postquam immortalis HARTVIV circulationem sanguinis detexerat; systematibus autem illius temporis oppressa quasi diu huius. Primum hanc ideam apud RECHLINUM inveni, quem secuti sunt AURILLIUS et VIEUSSENS; majorem autem hinc sententiae auctoritatem conciliavit BOERHAAVIUS, cui adhaeserunt VAN SWETEN et HALLER, qui opinionem de motu sanguinis fluiditatem conservante conjunxit cum actu caloris. Uterius hoc divulgavit MARKER, GAUBIUS et CALDANI. — Deinde haec opinio multum auctoritatis amisit, et tanquam accedens quid, minime tanquam causam, consideravit HEWSON et alii; vitalem aërem motum iterum adsumserunt HEIDMANNUS alii, quem observationibus novis auxit TREVIRANUS.

Vix autem ulla opinio tantas excitavit lites, quam quae in Vi vitali causam ponit; non paucos tamen haec sententia ascesas numeravit, et variis modis eadem fere idea expressa est. — Licet enim non invenimus CALENIUM credidisse sanguinem vivere, suspicatur tamen coagulationem esse putredinis initium; HARTVEYUS vero jam

hanc putredinem mortem nuncupavit, et sanguinem vivere, quin animatum esse statuit. HELMONTIUS Archæum suum in sanguine deposuit, sed et acidum admisit, quo coëret sanguis, quamquam extra vasa tantum in sanguine evolutum, et, ut ipse dicit, corruptionis initium.

F. SYLVIVS DE LE BOE ulterius progrediens omnem vitam e sanguine rejecit, et, ut effervescantiam componeret, acidum in sanguine, vestigia HELMONTII premeas, sibi finxit, cui coagulatio deberetur; quam ideam postea refuscitavit HAMILTON, quaeque tandem obliata est.

Ad primariam vitae ideam tandem quodammodo redire videtur BOHNIVS; plenarie autem in lucem rediit tanquam coagulationis causa, postquam METZGER, et HUNTER suam opinionem hac de re protulerunt, ita ut tandem, negante licet BLUMENTRACHIO aliisque, a PARMENTIER, HEIDMANNO, reliquis universalem magis approbationem impetrasse videatur; cl. vero TREVIRANUS mihi per ad actum in sanguine extra vasa formatum coagulationis causam rediit, qua cum opinione opinionem de vi vitali conjunxit; nec video, hanc sententiam, licet clariore Chemiae luce illustratam, longe fecedere ab aliis, quae jam ante 200 fere annos HELMONTIVS et F. SYLVIVS DE LE BOE decurrant.

Tandem Aërem coagulationis esse causam plures auctores crediderunt; licet autem cl. NEEDHAM, MAJOW, THRUSTON et alii seculo 7^o egregia de aëris cum sanguine comburibie protulerunt, tamen de coagulatione non cogitasse videntur; quin prima huius vestigia tantum apud HELVETIVM invenire potui, qui aërem coagulationis causam esse contendit; aliis vero theoris diu haec opinio quasi sepulta jacuit; pluribus deinde argumentis hanc sententiam stabilivit egregius de sanguine auct-

auctor HEWSONUS; modum vero, quo agit aër, non explicat. Secundum theoriam sui temporis hoc ultimum explicare tentavit MOSCATI, et tandem oxygenio hanc facultatem tribendam esse, demonstrare coacti sunt FOURCROY, AUTENRIETH, SAUSSY alique; Azoto vero adscribit CL. SIEGWART.

§ 8.

Si jam ad sanguinem morbosum, aut quovis modo mutatum nos vertamus, in tantas tamque varias lites auctores abissis videbimus, ut vix brevis illarum conspectus comprehendere queat.

De sanguine spisso et multis modis alienato jam hic et illic loquitur HIPPOCRATES; de sanguine spisso aquoso, morbos generante ARISTOTELES (86), qui jam fibræ sanguinis posse mutari monet (87); CELSUS sanguinem viscosum, crassum, attenuatum; puridum memorat, serumque (88) vario modo mutatum.

GALENUS de sanguine crasso (89), nigro (90), pituitoso (91), Melancholico (92), frigido (93), putrefacto (94), mentionem facit.

R.

(86) De part. Anim. l. 2. Cap. 5. p. 1124.

(87) l. c. l. 3. Cap. 4. p. 840.

(88) De Medicinâ, libr. 2. Cap. 10 in fac. Ed. Bæli, 1552. p. 243. fq.

(89) De Atra bile. p. 35 No. c.

(90) Comm. ad Aphor. Hipp. 23. p. 266.

(91) De Sympt. causis. p. 27.

(92) De Cura ration. per sang. misionem, p. 12.

(93) De multitudine. p. 82.

Recentiores etiam uberrime de sanguine vario loquuntur; sic, ut hoc verbo moncam, in sanguine insanum plus feri, in fetu minus partis fibrosæ dixerunt (95). Mulieribus fecundariis plus cruoris adesse, proque vario temperamento differre testantur (96). In robustis vaporem fortorem (97), in gravidis, crustam, aliaque notarunt. Longe autem limites propósitos transiet horum consideratio, cum tantum præcipua, quæ de sanguine morbofo aut inflammato protulerunt auctores, adnotabimus.

§ 9.

Inter primos, qui de sanguinis crusta locuti fuerunt, pertinet HARVEYUS; qui crustam ex magis spirituali sanguinis parte constare opinatur, hanc mucaginem a ferro, et ab ichorosa aquosa inam pelvim occupante diversam credit, sed crassior et fibrosior mucago, quia magis cocta et elaborata est, supernat (98).

LANCISIUS dicit superioram partem in gelatinam crescere; inferiorem, quæ nigra est, solito esse fluidiorem; quod ex defectu mixtionis rubræ cum fibrosa et alba sanguinis parte deducit (99); egregie itaque jam pro suo tempore crustæ naturam perspicisse videtur.

Sij-

(95) FOURCROY vid. Reil. Arch. 1. B. 2. d. 95.

(96) SCHWENKE Jacematol. Cap. 9. p. 92. Gaulb. Path § 136. Davy, in Meck. Arch. 1. B. p. 136.

(97) FOURCROY System. des Connaisf. Chim. tom. 9. p. 138.

(98) De Generat. Anim. Exc. 52. in Mang. Bibl. tom. 1. p. 671.

(99) Opera varia, tom. 1. de reventina morte Obs. 3; § 10. p. 425.

STYRNIAMUS ita se explicat, ut fibrae sanguinae, quae rubicundo ac naturali suo tegumento per precipitationem exutae essent, ambientis aeris frigore in membranam-hujusmodi solidam concrevisse putet (100).

HUXHAMUS crustam ab aestu febrili formari credit, dissipatis sanguinis liquidis (101); et observationem adducit aegri, in quo intra 4 dies $\frac{3}{4}$ 100 Eng. emissae hanc indolem adeo tenacem serarunt, ut vix discitari posset ulla hujus sanguinis crusta (102).

HOFFMANNUS crustam e sero glutinoso orti credit, praecipue in Rheumatismo (103); e chyllo vero SIMSON formari putat (104). Sero, compressione valorum nimis insipisatum, crustam gignere opinati fuerunt NOERHAUZE (105), et SCHWENKE (106); qui ultimus crustam etiam sub microscopio posuit, nullosque globulos detegere se potuisse testatur (107).

PLATTNER ictum, ad HUXHAMI theoriam, ab aestu febrili e sero deducentem crustam rediit (108), quod tamen postea revocavit (109).

VAN SWIETEN BOERHAAVII opinioni favet; majorum cum

(100) Oper. Omn. 1757. de Pleur. Sect. 6. Cap. 3. p. 164.

(101) Oper. Omnia. tom. 2. p. 44 sqq.

(102) De aere et morbis. Lond. 1753. p. 118.

(103) Oper. Omnia. tom. 2. p. 318. sq.

(104) Diss. de re medica. p. 112.

(105) Aphorism. No. 100.

(106) Haematol. Cap. 16 p. 162.

(107) L. c. p. 156.

(108) Inst. Chirurg. 1758 tom. 1. § 40.

(109) Supplem. ad Chirurg. 1773. p. 35. Ubi dicit; non calore sed cruditate formari, pusque in sanguine contineri, quod in crustam transiit.

enim nasci coactionem sanguinis, valorum actione liquidis dissipatis, monet (110).

Secundum HALLERUM e sero formatur crusta cordis actione; negat autem illam aestu generari febrili, neque sero dissoluto (111); quam opinionem postea adhuc contra HEWSONUM defendit (112).

DE HALEN plurimas observationes de crusta composuit, et crustam tam mire saepe absque ulla causa cognita differre expertus est, ut ejus opera legendae crusta inflammatoriâ vix magis mutabile magis inconstans quidem esse crederetur. Sic in uno eodemque aegro, in una V. S. sanguinem crusta densa tenaci tegi in uno vasculo, et in altero dissolutum cum crusta laxa absque ullo ordine apparere, pluribus locis memorat (113). Similesque observationes. mirae varietatis sine ulla legem aut regulam de sanguine inflammatorio tam multas in operibus suis disperfit, ut omnium collectionem vix plures paginae comprehenderent: hinc et causam crustae phlogisticae statueret non ausus fuit, sed dicit: „Sufficit „a causa quacunque sanguinem sic mutari“ (114). Notandum inique, Auctores sese ex cruciâsse, ut hypothesein invenirent, qua hujus crustae ortum explicare tentarent. Sic PRINGLE crustam septicas continere particulas, quibus generaretur, posuit (115).

SAN-

(110) Comm in Aphr. tom. 1. p. 177. tom. 3. p. 664.

(111) Elem. Phys. tom. 2. p. 127. sq.

(112) De corp. Hum. fabric. 1788. tom. 3. p. 223. sqq.

(113) Ratio Med. Vicia. 1765. tom. 10. p. 239. ubi plures casus prioribus tomis contentos citat.

(114) Tom. 2. p. 26.

(115) Observat. on the discs. 1752. in append. p. 418.

SAVAGES miasmati hoc adscripsit (116). Cum PRIMARIO iterum fere congruit NOMUS (117). THOUVENEL vero crustam pleuriticam et placentiam e succo albuminoso confare, ejusque in placentiam transitum non coagulationem aut congelationem, sed concretionem esse spontaneam, uti in polytis, statuit (118).

§ 10.

Tandem HEWSON experimentis et ratiocinatione crustae naturam sequenti modo enucleare fuit conatus. Crusta non est substantia noviter formata, sed non nisi lymphæ coagulabilis (pars fibrosa) a reliquo sanguine separata; haec separatim producit lymphæ attenuatione et tardiori coagulatione, qua fit, ut globuli subito descendant, et superficiem sanguinis, hoc modo pelliculae reddant, relinquendo subfident (119); cum vero haec pars pellicula sit lymphæ coagulabilis cum sero mixta, illa in superficie aëri contigua concrevit et inspissatur; Diathesi autem sanguinis ad coagulandum imminuta, diutius fluiditatem conservat sanguis, qua tempus datur pelliculae in superficie formandae, quo reliquam lymphæ partem attrahat, et in superficie colligat, parili ratione basin placentaem molliorem relinquens (120); corium pro-

ind

inde eo crassius densiusque est, quo lymphæ tenuior, ejusque ad concrendum diathesis minor sit; dein addit, qualitates sanguinis dependere a statu vasorum ferorum, ita ut, quo fortius vasa egerint, v. c. in inflammatione, eo magis attenuetur lymphæ, et ad coagulationem Diathesis imminuat (121).

Hanc theoriam plures assumserunt auctores, aut parum tantum ab illa discedunt; alii vero strenue illam oppugnaverunt.

Ad priores pertinet MACBRIDE (122). LEVELING autem credit, vi orgasmis fibræ copiosius evolvi tempore inflammationis, vimque concrendi plasticam inde augeri, fortiolem crassioresque fibræ unitam et coactam crustam constituere (123).

KRAUS in eo cum HEWSONO convenit, quod crusta non e ferro oritur, sed lymphæ coagulabili originem debeat; causam autem proximam non in lymphæ attenuatione, sed in spissitudine majori ponit; hinc statuit, quo densior lymphæ et copiosior, eo diutius fluida manet, tardiusque concrevit, ut globuli inter partes sanguinis gravissimi otium nanciscantur sufficiens, quo descendere possint (124). Hujus autem phaenomeni causâ in tardiore exhalatione aquosae partis quaerenda est; quo enim clementia ejus glutinosâ sibi propiora sunt, eo minus

not

(121) l. c. p. 132.

(122) a Methodist. Introd. to the Theor. and. pract. phys. Lond. 1772. p. 229.

(123) Disqualitio crust. inflamm. 1772. p. 7. fq.

(124) Diath. de crusta inflamm. Prag. 1773. p. 79. fq.

(116) Nofal. Meth. 1763. p. 300. fq.

(117) Princip. Med. Edemb. 1762. in Comm. de reb. in Med. geß tom. 14. p. 66.

(118) De Corpore nutritivo et de nutritione. 1770. p. 3 l. fq.

(119) l. c. Exp. 17. 18. et p. 55.

non dato tempore erit exhalatio, et quo tardius recedat halitus, eo diutius calor animalis naturalis retinetur, siorque conservatur.

Diverſam ab aliis Auctoribus opinionem de crustae cauſa fovet iterum cl. MUSEGRAVE, qui illam in nervis irritatis ponit (125).—HEWSONO iterum pro parte accedit GESNERUS, qui crustam non e ſola lymphæ coagulabili conſtare, ſed et e ſero opinatur; et lympham ideo attenuari, quia in ſero ſoluta eſt: quod autem non vi vaſorum majori, ſed contra a ſanguinis circuiſu minuto et impedito deducit (126), præcipue ductus obſervatione ſenſonius (127) brachium, arctus per unam alteramve horam ligatum, in homine ſano ſanguinem e vena ſecta effundere crusta inflammatoria rectum.

§ II.

Strenue autem contra HEWSONI theoriam ſeſe oppoſuit HEYUS (128); negavit enim lympham coagulabilem inflammatione eſſe attenuatam, ejuſque ad coagulandum: diathefin immutatam; ſed credit crustam eſſe lympham coagulabilem ſero dilutam (129). Atenuationem lymphæ adacruæ adſcribit ſeri quantitati; dicit enim: „when the blood

(125) Speculations and Conjectures on the qualitt. of nerv. 1779. Sect. 3. in Comm. de reb. geſt. tom. 23. p. 497.

(126) Sammlung von Beobacht. 1779. tom. 5. p. 173.

(127) Diſſ. cl. LAPFENBERG, de Diathef. ſang. inflamma. 1783. p. 30. et HEWSON l. c. p. 117.

(128) Obſervations on the Blood. 1779. cujuſ Diſſ. præterito annomili e notis tantum aliorum cognitæ extractum inveni in Med. Commenar. of Edinb. 1779. vol. 6. part. 1. p. 376. ſeqq.

(129) l. c. 377.

„Blood appears very thin in inflammatory caſes, there „is a great proportion of ſerum.” ſanguinem autem in inflammationibus tenuem non obſervari, quin addit: „The crasfamentum is moſt firm and tenacious upon „ſtanding, when it is taken from patients labouring „under inflammatory diſeaſes;” unde concludit, „that the „thin appearance of the blood affords no evidence, that „the coagulable lymph is attenuated in inflammatory di- „ſeaſes;” crustae autem ortum his explicat: „that the „Subſiſtence of globules in the caſe of the blood drawn „in inflammations may probably be explained from „the lymph, when in a fluid ſtate having leſs affinity with „the crasfamentum, than the ſerum has with the red „globules.

Ab his diſſert iterum MOSCATI, qui crustam e parte fibroſa oriri, ſanguinemque magis eſſe attenuatum quidem conſentit, ſed hunc coagulandi niſum immutatum et fluiditatem majorem adſcribit abundantiae particularum inflammabilium (130); hunc ſequuntur LAPFENBERG (131) et J. WARNERS (132).

GAUBIUS crustam e parte fibroſa oriri ſtatuit, ſed addit: „quo jure ex his inferat (HEWSON), tantum „abſeſe, ut fibra ſanguinis phlogiſtici ſit juſto coagu- „labiliſor, ut etiam contra magis attenuatus videatur, „haud ſatis intelligo (133), coæterum crustam oriri, „CHIR

(130) Beobachtungen und Verſuche über das Blut. Saug. 1780.

p. 37.

(131) Diſſ. de Diath. infl. p. 45. ſeqq.

(132) Diſſ. ſiſtens theoriam novam inflamm. Gott. 1792. p. 29. ſeqq.

(133) Pathol. 1784. § 366. in Nota.

cum fibra in systemate circulationis ultra modum densatur, frigique portio major, totiusve latex continuatur densatione in fibram convertitur sponte, statim nullo caloris augmento concrescentem, credit.

BAARTS eam ob causam sanguinem inflammatum attenuatum esse attulit, quia crassamentum est tenuius (134); articulationem autem non necessario imminuere coagulabilitatem (135); et dubitat, num sanguis inflammatorius plus fibræ contineat (136).

BURSERIUS sanguinem inflammatum esse firmum, tenacem statuit; atque non tantum excessum glutinosæ partis, sed et facilem et promptam albidam huius coagulabilis illius humoris a crassamento fecesione accurat, quod ab ejusdem copia vel excessu effici credit. Dein, addit frigore rubram sanguinis partem citius concrescere, quam fibrosam; quæ ideo sursum in sanguine, quiescente effertur, fluitat diutius et consolidatur (137).

§ 12.

Ab his iterum longe recedit HUNTERUS, qui a vi corporis vitali inflammatione mutata vitam etiam sanguinis mutari opinatur (138). Hinc gravidarum sanguinem, vi vitali majori gaudere putat (139). Coæterum tardiore coagulatione globulos subidere, et sic crustam formari HEWSONO asserunt.

PAR-

PARMENTIER et DEJEUX invenisse testantur, serum sanguinis inflammati in eo differre a sano sero, quod aqua cocta adjecta nulla oriebatur albuminis coagulatio, si diuturniori calori exponeretur in balneo Mariæ, in masam spissam minime coherentem transibat (140); quod postea LEWHOSSEK negavit, quin testatur, propria experientia facpius repetita contrarium sibi perhibuisse (141); crustam vero orti credunt, quia partis fibrosæ particulae leviores illo fluido, in quo solutæ sunt, ad superficiem adscendunt, ibique, vi vitali evanescente, coeunt et crustam formant; naturalem tamen densitatem requiri opinantur in crustæ formatione, quum aqua adjecta crustæ ortum impedit; et tandem addunt, verisimile esse, partem fibrosam morbi actione talen pati mutationem, quæ illam ad separationem et crustæ formationem aptam reddat (142).

REIL dicit: *Das Blut in den Adern hat also bloß eine Geneigtheit zur Erzeugung der Speckhaut während seines Abfließens*; coæterum HEWSONI theoriam sequitur.

Quum vero coagulationem tardiores in solidiorem tamen crustam explicare conetur, suspicionem movet, crustam eam ob causam esse posse firmiorem, quia in hac pars fibrosa semet ipsam directe attrahit, in sano vero sanguine globulis est separata, adeoque in hoc casu minus tenax coagulum formare posset (143).

Hoc ultimum etiam asserunt AUTENRIETII, qui aere su-

(134) De natura sang. inflamm. Harter. 1782, p. 17.

(135) l. c. p. 20, 27.

(136) l. c. p. 12.

(137) l. c. p. 12.

(140) Reil. Arch. 1. Band. 3. Heft. p. 8.

(141) Physiol. tom. 2. § 158. in Nova et. p. 44.

Superiorem partem core punit; nigrum autem nobis videtur, illum dicere, quodlibet respirationis impedimentum crustam producere, ea opinione ductus, iuxta quam inopia oxygenii tardius coagularet sanguis, qua tardiori coagulatione globulis tempus daretur, quo subfidere crustamque formare possent; additque durante venae sectione respiratiorem liberiores redditam conserre ad crustam in sanguine diminuendam; longissime vero abest, ut sanguis magis venosus crustae ortui faveret, modo recordemur equinum sanguinem arteriosum semper crusta rectum, et in Asphyxia et morbo coeruleo sanguinem potius dissolutum nigrum, omniique fere coagulandi nisu privatum, minime inflammatorum et crusta rectum observarunt, uti postea videbimus; et tandem assumit, mutam globulorum gravitatem, relatione ad sanguinis gravitatem, qua citius lubiderent, crustae ortui favere (144).

SPRENGEL, dum pathologicam sanguinis conditionem considerat, illam dividit in vita coactionis (*Zusammenhang*), quorsum pertinet nimia spissitudo, densitas et attenuatio, et in ea, quae respiciunt nifum separationis (*Trennbarkeit*), sub qua intelligit crustae formationem (145). Haec sequente modo explicat; „*Ich ver-
stehe unter der Trennbarkeit des Bluts, die Neigung
seiner nähern Bestandtheile sich von ein ander zu
trennen, wobey aber entweder gar keine wirkliche
Trennung erfolgt, oder ausser dem Körper und nach
dem*

(144) Physic. 1. Band. § 52. P. 233.

(145) Allgem. Path. Ed. sec. 1802. Kap. 3. § 318. P. 164. et § 337. P. 176.

dem Tode vor sich geht, oder wenigstens ausserhalb
der Gefäße erst statt findet.“ His addit, lympham
coagulabilem, quando magno gaudet nifu se a placenta
separandi, non posse dici densiorem aut magis attenua-
tam, sed sequelam esse minoris cohaesionis partium
proximarum, non vero totius sanguinis massae; causam
autem hujus majoris separandi nifus quaerit in aucta
aut diminuta vis vitalis actione, qua circuitus accelera-
tur, unde ille nifus oritur (146); aut ab altera parte,
si, in casu Asthenico, vis vitalis minus in sanguinem
agat, sibiinet ipsi relinquatur, et oritur separatio (147).

Nuper DAVVUS in HEWSONI theoriam inclinare vide-
tur, quum contra aliquot dubia (sanguinem inflammatum
aliquando citius coagulare) illum defendat (148); tamen
ex experimentis concludit, verisimile esse, quod in san-
guine inflammato relatio partium solidarum in san-
guine augeatur, atque major sanguinis densitas morbos
inflammatorios comitetur (149).

§ 13

Varis rebus, saepe foruitis, hanc crustae formationem
augeri, diminui vel penitus impediri posse iam dic-
turi Medicos constat.

Brevitatis causa praecipuas tantum adnotabimus.

(146) 1. c. § 337. sq.

(147) § 340.

(148) Meck. Arch. 1. Band. 2. H. p. 124.

(149) 1. c. p. 136. et 143.

- 1.) Sanguis recens effluxus, si digito agitur, crusta caret (150).
- 2.) In primo vasculo saepe crustam invenimus, quae in ultimo desideratur, et vice versa (151).
- 3.) Si sanguis non recto flumine, sed per cutem guttatim emanet, crustae impeditur ortus (152); contrarium etiam observaverunt alii (153).
- 4.) Sanguis valde plano frigidusculo exceptus, lo- coque frigido aservatus, crusta caret; placentiam autem hoc in casu tenacem, firmiorem lacteque rubram, nullo ferro tectam format (154); si vero non longe ab igne remotum deponas, in latere ignem spectante crusta sanguinem obteget, non vero in opposito (155).
- 5.) Si sanguis ita colligatur ut ejus flumen continuo defluat in medium vasis recipientis, ita ut hic locus quodammodo fiat calidior, in hoc loco crusta aderit ambitu rubro tenaciorque circumdata (156).
- 6.) Quo citius frigori exponatur sanguis, quo te- nuiori ac longiori rivulo per aërem frigidiorum emana- verit, eo tenuior erit crusta (157).
- 7.) Animi deliquio, terrore aliusve pathematibus vehem- entibus crustae ortus praecipitur (158).

(150) *SIJDENH. Opera Omnia* 1775. p. 164. fq.

(151) *DE HAEN* *rat. Med.* Vienn. 1769. tom. I. p. 74. fq.

(152) *SIJDENH. l. c.* p. 164.

(153) *DE HAEN l. c.* p. 75. *HEWSON l. c.* Exp. 31. p. 109.

149., et p. 105. in *Nota.*

(154) *VAN DER HAAR* in *de Holl. Maatsch. der Wetensch.*

Harlem. II. Deel. I. St. p. 392.

(155) *VAN DER HAAR l. c.* p. 398.

(156) *VAN DER HAAR l. c.* p. 392. fq. *Exp. 2.*

(157) *l. c.* p. 393. fq.

(158) *SIJDENH. l. c.* p. 164. fq.

8.) Nonnunquam sanguis, initio febris acutae aut etiam topicae inflammationis mistus, crusta caret, ha- berque eandem aut in altera, aut in tertia, aut in quarta V. Sione (159).

9.) Sanguinem aliquando in uno vasculo crusta in- flammatoria tectum, in altero dissolutum apparere, jam supra ex *HAENIO* adduximus. Initio etiam pleuritidis, depressa vi vitali, crustam laxam dissolutam prodire, quae postea repetitis V. S. S. in crustam vejam tenacem transibat, se saepius observasse, necum humanissime communicavit *Doct. TELLEGEN*. Mira autem est ob- servatio *TRILLERI*, qui casum refert pleuritidis vhe- mentissimae, ubi sanguis ad 3 xii Ven: Sione emirebatur niger et piceus, licet impetu et in altum profusisset, nec lenex emanasset; tamen simulac refringerit, nulla crusta apparebat, sed largo sero, foliis et compactae massae inflar, natabat (160).

TODE observavit casum, in quo crusta jam densa et opaca et a subjacente sanguinis rubra parte facillime distinguenda, 5 vel 6 lineas crassa, sequenti die, post- quam solis radiis expositus fuerat, penitus disparuerit, ut superficies aequabilis, florida, rubra, sanorum cruenti perfecto similis esset relictæ (161).

Nonnunquam in aliis morbis quoque observantur crustam phlogisticam Medici. Qua de re adduxisse suf- ficiat observationem a *BONA* factam, qui sanguinem e

Vena

(159) *DE HAEN*, *rat. Med.* l. c. p. 74. No. 5.

(160) *Opusc. Medica.* 1766. De pleuritide acutiva variis occurrenti-

is.

(161) *Collect. Societ. Medicae.* 1764. Vol. II. p. 252. fq.

Vena syphiliticorum emissum semper crusta vidit obregi; quin et hanc crustam inter certiora Luis signa ponit, adeo ut, si sanguis iterum molliorem tenuioremque crustam haberet, difficillior foret curatio (162).

In Rheumaticis crustam esse crasforem et molliorem ubique notum est; qua de re legi meretur STOLL (163). E. MUSGRAVO accepimus, BAYNARDI (*Phil. Transact.*) auvensis Rheumaticorum urinam falis alcalini, in fano statim praedentis, vix $\frac{1}{2}$ continere partem; unde ab hoc sale veneto irettri involvique et ad viscidum in Rheumatismo plurimum contribuere conclusit, quum et sanguinem Rheumaticorum alkalinum invenit (164). Et revera Aërumatisimus Praeceptor DRIESSEN reperit acidum fodae in crustae Rheumat. solutione, quod sal in crusta vere inflammatoria soluta minime ab eo fuit observatum (165).

§ 14.

Alterum occurrat sanguinis vitium, nimirum. Disolutio: qua de re tam multi disputarunt Auctores, ut singulos enumerare, nostrum scopum longe superaret; praecipuos attigisse sufficiat.

Sanguinem in morbis putridis ac peste disolutum esse

(162) Obs. Med. Pathol. 1766. in Comm. de reb. in Med. gestis. tom. 14. p. 66.

(163) Radio Med. Lcid. 1761. tom. 1. p. 55. et 60. et tom. 5. p. 361.

(164) De Arthritis. p. 7. in *sydenh.* Oper. tom. 2. Ed. Ger. rev. 1749.

(165) DE VRIES Diss. de acido Phosphor. 1807. p. 30. in Not. 74

esse plurimi testantur auctores (166). AUTENRIETH monet, in febribus putridis sanguinem lentius et in gelatinae coire speciem; et addit non semper oxygenis defectum nigrum reddere sanguinem, quum in febre putrida saepe sit coloris laete rubicundi, licet in gelatinae speciem coeat (167). Quin HOFFMANNUS testatur etiam aliquando e venis elegantissime roscum extrahi sanguinem, cito subsequente morte (168).

DE HAEN vero, etiam in febre putrida nihil certi de sanguine posse statui, asseverat; quin et in putredine summa ac malignitate delictoria, sanguinem paucis ante mortem horis misum venacem, et crusta inflammata tectum vel et omnino bonum se vidisse testatur, et adducit VALSALVAM et MORGAGNIUM, qui in febre putrida ut disolutum, ita saepe venacem imo tenacissimum et crassa crusta tectum deprehenderunt (169). Non adeo itaque mirandum nobis videtur, PARMENTIER et DEYEUX in uno et altero, quod hac de re instituerunt, experimento, sanguinem non disolutum invenisse: praecipue, quum

(166) MANGET. Epist. contra Malpigh. de Polypo. in Bibl. Anat. Tom. 2. p. 126. HUXHAM, Proeve over de Koorden & p. 76. fq. WEPFER Hist. cicut. aquat. p. 52. SCHWENKE Haemat.

p. 125. et 165. HALLER, Elem. Phys. tom. 2. p. 45. fq. BOERHAAVE, Aphor. 68. VAN SWIETEN, Comm. tom. 1. p. 123.

REIL, Fiebertebre. 1. Band. p. 591. qui hoc a minori vita deducit. SPRENGEL, Handb. der Allg. Path. 1. Band. p. 190. § 360.

RICHTER, Spec. Ther. 1. Band. p. 223. PINEL, Nôlographie. Par. 1818. p. 134.

(167) Phys. 1. Band. § 513. p. 312. fqq.

(168) Op. Omm. tom. 11. Sect. 1. Cap. 13. § 9. et 10. p. 373.

(169) Radio Med. tom. 9. p. 74. fq. et *SYDENHAM* Op. Omm. de peste p. 73.

quum illorum aegros non in summo febris putridae stadio verfiatos fuiffe ipsi fatentur (170); sed exinde, cum illis, quique eos fecuti sunt, contra tot auctorum testimonia omnem sanguinis dissolutionem negare pro nimis magna habemus audacia.

HERNANDEZ hinc vacillare nobis videtur, dicit enim uno loco: „*le système vasculaire agit il vivement le sang sera tres elaboré, dense; dans le cas contraire le sang sera seraux muqueux, peu excitans* (171),” deinde negat sanguinem putredinem posse subire (172), aut durante vita ad putrefactionem esse magis dispositum; quin in febre putrida nullam in eo fieri mutationem experimentis PARM. et DEVEUX concludit (173); et tamen altero loco putat sanguinem tali mutatione adfici posse, qua tendit ad putredinem (174), quam a solidiorum actione diminuta derivat.

Non minus disputarunt de sanguine scorbutico et huic affini Morbo Maculoso WERLHOFU: in scorbutico sanguinis dissolutio affirmatur ab his (175), negatur ab illis (176). Omnes autem testantur, valde nigrum esse scor-

(170) Reil. Arch. 1. Band. 3. H. p. 25 sq.

(171) Essai sur le Typh. p. 48.

(172) l. c. p. 51. sq.

(173) l. c. p. 71.

(174) p. 73. et 60. sq.

(175) HUXHAM, over de Koorden. 5 Hoofdst. p. 51. sqq. HOFFMAN, Opera Omn. tom. 1. § 13. p. 372. SCHWENKE, Haematol. p. 174. VAN SWIETEN, tom. 3. p. 608. HALL, El. Phys. p. 45. BROUSSAIS, in Journ. Complémentaire du Dict. des Sciences Médic. tom. 4. Cah. 13. 1819. p. 41. et alii.

(176) PARM. et DEVEUX. Reil Arch. 1. B. 3. H. p. 15. sqq. AL-

scorbuticorum sanguinem, quin et ipse PARMENTIER et DEVEUX (177).

L. ROUPPE, qui in pluribus sanguinem scorbuticum: ex professo indagavit, testatur praecipue in ultimis stadiis sanguinem esse nigrum, crusta tenui viridi tectum, parum seri fecerientem, vix cohaerere, et materiam nigram grumofam in fundo vasculorum separare (178). Non autem rite me explicationem AUTENRIETH intelligere fateor, qui dissolutionem sanguinis scorbutici. exinde explicare conatur, quod oxygenium fortius attraheretur a sanguine, quam a reliquo corpore (179); licet aliis locis oxygenium tanquam coagulationis causam consideret.

In Morbo Macul. WERLHOFU. dicunt sanguinem ex diversis partibus copiose effluentem esse valde dissolutum, non vero sanguinem, qui in venis circulat (180). Haud minus depravae. indolis sanguinem auctores observarunt in Rachitide Infantum (181; illumque sanguinem mucosum et aquosum censet ROSENSTEIN (182) quem acidum credit VERRAC; quin et ex experimentis illi patuit, acidum acetum, quod sanguini sano adjectum levem producebat effervescentiam, in sanguine rachiticorum. nullam dare; quin et alicui volatili adjecto ac-

(177) l. c. p. 15.

(178) Van de ziekten der Zeevarenden, 2. Hoofdst. 2. Afd. p. 4. 107. sq.

(179) Phys. 1. Band. § 513. p. 315. sqq.

(180) HAVING. Disf. de Morb. Mac. p. 16. Richter Spec. Thez. 2. Band. p. 581.

(181) VAN SWIETEN, Comm. tom. 5. p. 612. sq.

(182) Van de Ziekten der Kinderen, 1778. 2. Band. p. 1444.

acidus addebat odor. RENARD dissolutionem hanc ab acido Phosphorico deducit, nimia copia in illo sanguine praesenti (183). Plures dantur mutationes in sanguine a statu naturali (184); haec autem hac de re sufficiant.

§ 15.

Si ad illa, quae adduximus, paucis in universum respiciamus, adeo diversas Auctorum de crustae phlogisticae ortu videmus sententias, ut vix omnes generali conspectu comprehendere possimus; quod satis est arguendum, ab omni aevo obscuram habitam, et vix bene perspectam fuisse hujus crustae naturam.

Veteres e ferro orti opinati fuerunt. HARVEUS dicit fanem, a cruore separatam et igni admotam, in mucilaginem abire (185). Idem alii de ferro observarunt, unde aestu febrili serum quasi concoqui crederent, uti HUXHAM; postquam autem intellexerant, neutiquam in corpore tantum locum habere calorem, statuerunt liquidiora dispartiri, et vasorum actione et compressione inspersari sanguinem: quae BOERHAAVII, SCHWENII, SVETENII ipsiusque HALLERI fuit sententia, ab HEWSONE deinceps refutata.

Aliam sententiam proposuit LANCISIUS: a parte enim fibro-

fibrosa crustam oriri, ob defectum ejus mixtionis, cum cruore, quem vero praecipitari, aëreque coire scripsit SYDENHAMUS; a quo non longe differt THOUVENEL, qui mucosi principii titulo crustam insignivit; HEWSONUS tandem extra omne dubium posuit, crustam a parte fibrosa oriri; globulos autem praecipitari cum SYDENHAMO docuit; actionem vero vasorum inspissantem in oppositam commutavit, sanguinem attenuantem: quam sententiam plurimi secuti fuerunt, uti MACBRIDE, KRAUS, BAARTS, HUNTER, AUTENRIETH; hanc vero attenuantem negarunt HEY, GAUBIUS, SPRENGEL, PARMENTIER et DEYEUX, et DAVY. Vim vitalem sanguinis mutatam simul assumit HUNTER. Nisum separandi majorem, vel mixtionem minorem crediderunt BURSERIUS, SPRENGEL et REH, quod jam diu apud doctores LANCISIUS.

§ 16.

Antequam historicae huic sanguinis considerationi finem imponamus, verbo adhuc quaedam memorare liceat a phaenomena, de quibus Auctores adhuc non conveniunt, quaeque superiori anno in Disert. nostra de coagulatione sanguinis uberius tractavimus.

Jam antea verbo mentionem fecimus de Experimentis HEWSONI; qui in indaganda causa observationis diu jam cognitae, vulgo deficientis in ultimis vasculis crustae, quae in primis invenitur, expertus fuit sanguinem, sub agone mortis animalis effluentem, longe citius coagulare, quam qui prius effluerat; conclusit exinde vasorum actione debilitata sanguinis accelerari coagulationem, et hinc crustam vulgo in ultimo, quem recipiunt vascula

C 4

(183) RENARD Versuch der Entfickung der Wachstums der Knochen. Vid. RICHTER Spec. Theor. 5. Band. p. 690. sq.
(184) Vid. DE HAEN, Praefect. in H. BOER. Inst. Path. ed. WASSERBACH 1780. tom. 2. p. 42. sqq.
(185) De Generat. Ep. 52. Mang. Bib. p. 671.

In postrema, sanguine deficere; quomodo vero sanguinem valia mutare possunt, non explicat (186). Cl. autem HEY oppositum ex hisce experimentis nactus est eventum: dicit enim *"the blood in the first cup was generally more fluid, as it flowed, and more florid, than the rest, yet it coagulated in the least time, had the most firm crassamentum and threw off the greatest quantity of serum; that which was last received, flowed the most slowly, appeared the most viscid, and dark colored, as it flowed, was the latest in coagulating completely, had the softest crassamentum, and threw off the greatest quantity of serum" (187). PARMENTIER et DEYEUX vero sub motu agone sanguinem citius coagulatum viderunt: quod ex eo explicant, quia mortuus fere sanguis non tam diu coagulanti nixi resistere valet (188). AUTENRIETH, qui omnia fere sanguinis phaenomena ex oxygenii actione explicare conatur, celeritatem in agone mortis coagulationem, (quod HEWSONO adfuerit), ita quoque intelligentiam censet, quod relatio superficiali pulmonum augeatur ad sanguinis massam in moriente animali diminutam; quo fieret, ut oxygenii copia relative major sanguinem ad celeritorem incitaret coagulationem (189). Si vero ipse haec experimenta instituisset, sanguinem ultimo effluentem nequaquam esse floridiorem, lactique magis*

CO-

coloris, quin potius magis nigricantem vidisset. DAVY experientia HEWSONI confirmat, sanguinemque ultimum minus densum invenit; Experimenta vero HEY negare non ausus fuit, sed sanguinis, quo hic usus fuit, mutam fuisse indolem suspicatur (190); quomodo haec diversitas componenda nobis videatur, in expositione Disf. nostrae postea videbimus.

Transcamus ad alterum phaenomenon, de quo etiam adhuc dum sub iudice lis est.

Postquam enim BLACK calorem corporibus specificum inesse detegerat, illumque liberari ex illis, si e fluidiore statu in solidiorem transcant, plures quoque sanguinis durante coagulatione liberari calorem concluserunt. Primus autem cl. HUNTER experimenta hac de re instituit, nec tamen caloris augmentum durante sanguinis coagulatione detegere potuit ullum. FOURCROY narrat temperaturam 5°, durante coagulatione, auctam se observasse (191); idem credit AUTENRIETH (192). GORDON observabat sanguinem coagulatum in superficie esse calidiorem, ita ut aliquando differentia 12° Fahr. locum haberet, quod a caloris durante coagulatione liberato orti putavit (193). MAJER hujus phaenomeni inventum sibi vindicare videtur, tabulae adjecta differentiam caloris in superiori et infima sanguinis parte demonstrat, quod

(190) Meck. Arch. 1. Band. 1. H. p. 151.

(191) Ann. de chim. tom. 7. p. 147. in Meck. Arch. 2. Band. 24. H. p. 317.

(192) Phys. 1. Band. § 546. p. 351.

(193) Meck. Arch. 1. c. p. 319.

(186) 1. c. Exp. 27. seq.

(187) Observations on the blood. in Med. Comm. 1779. vol. 64. art. 1. p. 382.

(188) Reli Arch. 1. Band. 2. H. p. 125. sq.

(189) Phys. 1. Band. § 526. p. 323.

quod calorico liberato adscribendum statuit (194).- Op-
positum vero conclusionem ex ejus experimentis compo-
suit DAVY; qui, thermometro absque ullo motu in me-
dia sanguinis parte posito, nullum caloris augmentum
durante coagulatione observare potuit (195).

TRAVERSANUS invenit quidem illam temperaturae dif-
ferentiam in fundo et superficie, monet vero idem in
aqua locum habere; conclusit itaque illam diversam tem-
peraturam frigido vasculi fundo produci (196).

Noster experimentorum qualis eventus fuerit, postea
in expositione Disf. citat. videbimus.

§ 17.

Pauca adhuc, quid de sanguinis arteriosi et venosi
differentia cogitarent Auctores, his adjungamus. San-
guinem venosum acre a pulmonibus doceri inque arteriis
suum floridumque esse docuit GALENUS (197); nullus
vero, ante circulationem detectam, sanguinis utriusque
differentiam et naturam bene concepit; hujus vero ipse
inventor HARVEYUS arteriosum a venoso acgre differe
aut nihil quidquam opinatus fuit (198). Alii, inter
quos PLEMPUS, tantam differentiam invenerunt, ut
exinde contra circulationis theoriam argumentum pete-
rent, quum tam subitam mutationem concipere non
pos-

(194) Meck. Arch. 5. Band. 3. H. p. 436.

(195) Meck. Arch. 1. Band. 3. H. p. 118 et 3. Band. 3. H. p. 454.

(196) Biolog. 5. Band. p. 67. sqq.

(197) An. Sang. in Arter. Continuatur.

(198) Epistola altera ad Riolan, de circulatione. in Mang. Bibl. tom. 2. p. 70. sq.

poscent (199). Coloris autem nigri in laete rubrum ar-
teriosum egregie expoluerunt NEEDHAM, LOWER,
THRUSTON, MAYOW et alii (200). CARTESIUS tem-
pe-

(199) SPRENGEL, Geschichte der Arzneikunst. 4. Band. p. 94.
(200) Horum sententias de respiratione et ingressu aeris in sangui-
nem, tam parum distantes ab illis, quae nostris temporibus faepe
tanquam novi quid proferuntur, adeo mirati sumus, ut sequentia
adducere non inuide fore putaverimus, ut pateat, quantum jam illo
tempore veram respirationis naturam perspexerint.

NEEDHAM dicit jam anno 1667 [*]: „Certe mihi extra omne
dubium est, aerem sanguini copiose admisceri, neque solummodo
in ipsius massa, sed et in veriticulo ipso fermentationis insigne
instrumentum esse, et ciborum concoctionem promovere; — nec
per hunc solum aditum, sed et per poros cutis verisimile est, non
parum aërei corporis semet infundare; hinc sanguis arteriosus floridior
et splendidiior sit venoso[†].”

LOWER sequentia pronuntiat anno 1668 [§]: „Colorem rutilum
particulis aëris sese in sanguinem infusantibus omnino deberi,
ex eo perspicuum est, quod in pulmonibus per totum fluidus red-
datur, quia in illis aer per omnes sanguinis particulas diffusus cum
ipso indimixtus miscetur sanguine.”

Mirum autem, quantum jam novit THRUSTON; dicit enim: „Non
tantum aërem sanguini admisceri, sed et subtilerem perioraque
aëris partem, dum ille inspirandum pulmonibus hauritur, ibidem quasi
dispendi; adeoque aërem inspiratum, utpote fuliginibus et vaporibus
impictum et inquinatum orbatumque potiori sua parte, vapori-
bus, dum quodammodo et effusum reddi; quin etiam eidem elasticitatis
suae vim magna ex parte perire, nempe mobiliiori illa materia
„ plus

[†] De formato foetu, Cap. 6. De ingressu aeris in sang. in Mang. Bibl. tom. 1. p. 563.

[‡] l. c. p. 568.

[§] De motu et colore sang. Cap. 3. De differentiis sang. Venos. et arterios. Lond. 1669. in Mang. Bibl. tom. 2. p. 107.

peraturam sanguinis arteriosi venosi temperaturam superare docuit (201). Variis dein diversitates in sanguine arterioso et venoso invenire putarunt alii (202); usque duos cl. HALLER, quod sane mirandum, cum tam multis vivificationes infunderit, omnem differentiam negaverit; dicit enim: „saepe comparavi arteriae pulmonalis cavacque venae sanguinem cum arterioso sanguine venae de pulmone reductis, nunquam in multis experimentis aliquam in colore utriusque sanguinis diversitatem vidi (203).”

De

„plurimum spoliato [*]; et deinde addit: Particulae aëris sanguini, combinatae non ad fluiditatem solum, verum citam ad calorem, quod conservandum non parum valent, nitrosas enim aeris particulas illud ingenium oblinere, ut conceptum semel calorem adhaerent [*]; et plura alia memorata dignissima, quae breviter causa transire debemus. Deinde MAYER, qui tanquam systematis Lavoirerianae, primus conditor a multis celebratus est, sequentia scripsit Ao. 1668 [§]: Particulae indolis nitro-salinae valde subtiles ab aëre, pulmonum ministerio, fecerunt inque cuoris massam misceri; et in altero tractatu [**]; „sanguinem ex placenta non tantum succum nutritum, sed et particulam nitro-aerearum portunculam ad fetum, advehere; hinc placentam *pulmonem Uterinum* nuncupari voluit. Nisi verbis ludere velimus, facendum, nostram aetatem vix his omnibus addere aliquid posse.

[*] De Respirationis usu primario, Lond. 1670, in Mang. Bibl. Auct. tom. 2. p. 174.

[†] l. c. p. 177.

[§] De Respiratione, Oxoniae Mang. Bibl. tom. 2. p. 229. fq.

[**] De Respiratione fetus, Oxon. 1674, Mang. Bibl. tom. 2. p. 238.

(201) Epistol. 72. p. 263.

(202) Vid. Plura de his in Hall. Elem. Physic. tom. 2. d. 7. seq.

(203) El. Physic. h. c. p. 11.

DE HAEN dicit (204), arteriosum sanguinem vix seorsum separare, licet diu fuerit aservatus, perfectiorem intimioremque hinc miscelam demonstrans.

Recentiores in eo conveniunt, sanguinem arteriosum lactius rubere. AUTENRIETH sanguinem arteriosum magis contractum esse putat (205), et citius coire, ita ut vix $\frac{1}{3}$ temporis parte indigeat, quo venosus coagulat; et fibram respiratione nistum accipere sefe a seorsu separandi inque solidiorem transeundi formam (206). SIEG-WART sanguinem venosum plus fibrae continere docuit (207). Oppositum vero experimentis demonstravit MAIJER (208). DAVY sanguinem arteriosum calidiorem esse venoso, licet ejusdem sit capacitatis (209), atque gravitatem specificam tum sanguinis tum feri arteriosi esse minorem, quam venosi, illoque hunc densiorem esse, demonstrare annis est (210); sanguinem licentem esse fluidiorem plurimi etiam volvere, uti in Disert. nostra antea vidimus; ad cuius brevem expositionem jam transeamus.



C A-

(204) Rat. Med. Vienn. 1760, tom. 4. Cap. 6. p. 225. fq.

(205) Physic. l. Band, § 390. p. 238.

(206) l. c. § 595. p. 331.

(207) Reil. Arch. 12. Band. l. H. p. 4.

(208) Meck. Arch. 3. Band. 4. H. p. 534.

(209) Meck. l. c. 1. Band. 1. H. p. 111. et 112.

(210) l. c. p. 159.

CAPUT II.

*Præcipua argumenta in Disfert. prioris
anni proposita.*

§ 18.

Si quis, quæ modo exposuimus, generali respectu in animum revocarit, humana theoria vix aliquid mutabilius vix levius magisque vacillans esse, non potest, quin tecum conferat; horum considerationem tamen utilitatis nequaquam expertem credimus: erroribus enim aliorum sæpe ad veritatem ducimur.

In multis iisque majoris momenti rebus jam convenire, in pluribus vero a senet invicem longe secedere vidimus Auctores; quum itaque ante 2 annos quaestio in hac Academia proponeretur, in qua quædam saltem lites essent componendæ aut illustrandæ, repetere hic paucis liceat, quid in illarum indagatione propria experimenta nos docuerint. Ordinem ibi præscriptum servandum credimus, et summa tantum attingemus; levioris enim momenti, si quid observavimus, ne limites transgrediamur, silentio prætereunda censuimus.

In primo hujus Disertationis capite præter alia occurrat hæc quaestio: *an aër coagulationi sit necessarius aut foveat?* Quantum hac in re Auctores, V. C. HEY-SON, PARMENTIER et DEXEUX et alii, a senet invicem discrepant, jam vidimus.

In enodanda hac quaestione experimenta PARMENTIER et DEXEUX, qui sanguinem in vasis hermetice clausis et

ab omni parte adimpletis coagulantem viderant, repetimus, et sanguinem, in lagena vitreo epistomio clausa et rite adimpleta, post 3 quin et 2 min. coagulatum invenimus (1); paulo laxius tamen nobis visum fuit. Deinde ne sanguis aërem transiret, hydrogenio adimplevimus lagenam, quam tamen ante, ut frigoris influxus evertetur, in aquam modice calidam injecimus; post 10 min. coagulatum invenimus sanguinem, placenta licet paulo laxiore; sanguis hic admodum venosus nigrescere fuerat (2); arteriolo sanguine adimpleta lagena, iisdem sumtis cautelis, post 14 min. coagulatum ejusdemque firmitatis, ac ille sanguis, qui comparandi gratia fuerat collectus, reperimus (3), nec gase carbonico lagena impleta insignem differentiam observare potuimus (4); his additis vero, quæ ab HEYSON ac nobis met ipsis fuerant observata, sanguinem in corpore diu fluiditatem conservare, postquam vero aëri esset expositus, cito coagulare, aliquando tamen in cadavere omni aëre remoto coagulatum inveniri sanguinem; conclusimus sine aëris influxu externo posse quidem coagulare sanguinem, aëris vero præsentiam maxime illi favere; præterea suspicari fuimus, fermenti adinstar coagulationem progredi, ita, ut una parte coacta, hæc toti massæ cito communicaretur, et sufficere si aër primum modo dederit stimulum, quod postea sequenti experimento confirmatum vidimus (5). Sanguinis coagulationem retardavimus ad-

(1) Vid. Disf. Cap. 1, § 4. Exp. 2. et 2. p. 8, sq.

(2) I. c. Exp. 6.

(3) Exp. 4.

(4) Exp. 5.

(5) Vid. Disf. cit. Cap. 4. § 23.

jecta bile, inque duo vasa aequalem huius sanguinis quantitatem infundimus; in uno vero vasculo, frustulo placenta recens coactae injecto, sanguis post 15 min. coagulabat; in altero vero, cui nihil addidimus, post 3 horas grumi tantum inerant; huius ultimi sanguinis pars iterum in tertio vasculo infusa, adjecto placenta frustulo, non coagulabat amplius, ac si post tantum temporis spatium coagulandi nihil deposuisset sanguis. Deinde e variis experimentis didicimus, in sanguine sano vasculorum figuram diversam, seu vasculum, seu cuticulam, seu patina fuerit, coagulationem minime differentem reddere, neque quoad tempus, neque quoad densitatem; siue sanguine arterioso, siue venoso, siue primo, quo sanguis effluit, momento, siue sub agone mortis sanguinem collegeris; patina autem ad 90° vel 100° caldificata, citius coibat. Aerem itaque moderate calidum maxime coagulationi favere concludimus.

Ex his omnibus sequentia corollaria deduximus.

- 1.) Sanguinem revera absque aëre posse coagulare.
- 2.) Aëris praesentiam tamen quam maxime coagulationem accelerare, illicque favere.
- 3.) Figuram vasculi in sanguine sano, quoad coagulationem, nullam differentiam reddere.
- 4.) Citius coagulare sanguinem, si naturali corporis temperaturae exponatur, aeremque modice calidum coagulationi plus favere.

§ 19.

In 2° Capite, postquam quaedam de sanguine, quantum pro corporis temperamentique varietate differant, praemissa erant, sequentia de causa crustae in sanguine inflammatio proposuiamus.

Si in mentem revocemus, quae in sano statu, minus impetuose agente vi vitali, in vasculis capillaribus peraguntur, scilicet ex his nutritionem perfici, id est, organa nervorum ope sibi aptam materiam e sanguine separare, si musculos partem fibrosam rubramque materiam, nervos ipsos albumen e sanguine elicere reconducunt, sequitur, organa facultate gaudere, quae in vasis capillaribus unius principii sanguinis affinitatem cum reliquis adeo diminuant, quin penitus tollant, ut in ipso corpore a reliquis partibus, quibus vulgo unita circulant, separetur illasque relinquat.

Si cum his comparemus, quae locum habent in inflammatione, in qua omnes sanguinis partes minima vascula intant, simulque vis vitalis exaltatur, nobis verisimile redditur, hac actione affinitatem partis fibrosae cum rubra, aut reliquis sanguinis partibus adeo debilitatam iri, natura ejus mutata, ut e vasis emissi sanguinis pars fibrosa has sponte relinquat, crustamque effluat; erga semet invicem ergo majorem foveat affinitatem. Nec separationem partis fibrosae a rubra parte adeo esse difficilem ex eo concludimus, quia sub microscopio partem rubram, guttula modo aquae addita, ipsos desistere globulos, inque aquam resolvi, nobis cum cl. JOURNE(6) observare licuit, ne de membranae Ruitchianae formatione et aliis loquor.

Diuturniorem autem fluiditatem crustae ortus effectum, non causam credidimus, quia, si crustae impediatur ortus

(6) Meck. Arch. 2. Band. 2. H. p. 288.

ortus, satis cito in placentiam, quin immo tenaciorem cogitur; coagulationem vero hanc tardiores ex motu interno vehementiori sanguinis et forsan ab affinitate partis fibræ cum sanguine majori oriri suspicari fuimus (7).

Postquam deinde quædam pronitimus de questione, an pars fibræ sit irritabilis, variisque argumentis irritabilitatem ejus arguere conati fuimus, questio magni sane momenti a nobis fuit tractata paulo uberius: scilicet, *Quid in nutanda coagulatione, quid in productione partis fibræ Respiratio valeat.* Qua in re investiganda frequenti modo ratiocinati fuimus.

SEGWART (8) variis experimentis demonstravit, partem fibræ copiam esse majorem, quo altiori complicationis sive perfectionis gradu possum fit animal. Ex ejus vero tabula, quam suo tractatui adjunxit, et ex aliorum hac de re experimentis demonstrare conati fuimus, partem fibræ copiam eadem ratione incrementi, qua respiratio perfectior invenitur: hinc pisces fere nullam, aves maximam, quin et ipso homine, in data quadam sanguinis quantitate, majorem partem fibræ copiam possident; his accedit, in illis animalibus, in quibus respiratio aliquando diminuitur, etiam minorem inveniri partem fibræ quantitatem: cl. enim SAUSSY experimentus fuit, sanguinem in animalibus somno hybernico lapsitis minoris esse consistentiæ et brunici magis coloris, quam in statu eorum vigili, sanguinique piscium

ab

ab omni fibræ materie orbato propius accedere (9). Porro in eorum statu vigili ipsa hæc animalia longe minorem possidere partem fibræ copiam, majorem vero gelatinæ quantitatem, quam animalia ejusdem ordinis, ejusdemque fere magnitudinis, somno autem hybernico non exposita, experimentis probavit (10); hujus rei causam nos invenire nati fuimus, quod, uti alio loco demonstravit, pulchre ejusque vasa in animalibus, quæ somno hyemali subiecta sunt, relatione ad corpus longe sint minori, cor vero et vasa reliqua majoris voluminis, quam in iisdem animalibus ejusdem ordinis et æqualis fere magnitudinis, sed quæ somnum autumnalem nunquam patiuntur (11); ex qua duplici relatione patet, longe minorem simul sanguinis quantitatem pulmones transire, acrique expositi in animalibus hyemali lethargo expositis.

Tandem hanc relationem respirationem inter et partem fibræ egregie affirmari putamus illis casibus, ubi in homine etiam respiratio imperfecta est, v. c. in morbo coarctico, in quo respirationis organa grauius, quo infertur ordinum animalia postea vitemus, non superant; in illis enim, cum sanguis non aut vix aeri exponatur, sanguis est fluidus, niger neque coagulationis capax, quod plus

(9) Reil Archiv. 12. Band. 3. Heft. p. 349.

(10) L. c. p. 348.

(11) L. c. p. 337. 349. Miramur sane, accuratissimum sibi videri ex his omnibus relationem inter respirationem et partem fibræ quantitatem non perspexisse: nil aliud enim concludit, p. 350. quam subijcere esse „daß die Gerinnbarkeit des Blutes von der darin enthaltenen Menge von Sauerstoffgas und Faserstoff abhängt.“

plurimis variorum auctorum et praecipue cl. NASSE (12) testimonio probare conati sumus. Iluc quoque pertinet sanguis fetus nondum respirans fluidus et coagulationis fere expertus; et ab altera parte sanguis arteriosus fibrosa parte carens, comparatus cum sanguine venoso et praecipuo lienali.

Ex his conclusimus, respirationem praeter alia praecipue illam habere utilitatem, ut sanguinis compositionem perficiat, e chyllo sanguinem formet, ejusque albumen in partem mutet fibrosam. Ex omnibus, quae in hoc capite uberius tractavimus, sequentia corollaria componimus.

- 1.) In robustis sanguis majori gaudet partis fibrosae copia.
- 2.) Crustae formatione in sanguinem a diminuta partis fibrosae cum cruore affinitate, in vasis capillaribus orta, explicari posse credimus.
- 3.) Rubicundus sanguinis color non a globulis dependet, sed diversa est materies facile ab illis separanda.
- 4.) Separandi partis fibrosae nistis cum ejus contractione non unum semper tenet gradum.
- 5.) Ubi minor partis fibrosae copia, ibi dissolutus sanguis.
- 6.) Pars fibrosa vita quadam seu vi incitabili qua stimulis affici potest, in vivo corpore gaudere videtur.
- 7.) Quo minus perfecta respiratio in animalibus aut in homine, eo minor in sanguine partis fibrosae copia.
- 8.) Hoc non a debiliore tantum vita, sed praecipue ab aëris in sanguinem actione minori dependet.

§ 20.

§ 20.

Lites et Auctorum differentias, de quibus jam supra mentionem fecimus, in hoc 3. Cap. componere annisuiimus.

Inter illas quaestiones primo egimus de sanguine in agone mortis, secundum HEWSON, PARMENTIER et DEYBUX, et DAVY citius, secundum HEY tardius coagulante, e diversis hac de re institutis experimentis sequentia didicimus.

Sanguis in agone mortis citius coagulat, sed et multo laxior est, ut potius in grumos quam in coagulum abeat (13); qui vero primus effluxit sanguis, citius contractione sua majori serum exprimit, altimus vero, licet tardius, atamen copiosius serum separet (14), nist laxitate nimia omnem amiserit, contrahendi facultatem, ut nullum serum emittere valeat (15). Deinde sanguinem e vena cava ut et e jugularibus, et horam quin et ultra post mortem animalis effluxum, indagavimus; qui sanguis non modo eodem tempore coibat, quo ille, quem primum collegimus, sed etiam aquae tenax quin et solidius aliquando formabat coagulum (16): unde conclusimus, si cum HEWSON celeritorem in mortis agone coagulationem debilitatae vasorum actioni adscriberemus, iterum post mortem fortius valde agere debuisset, ut sanguinem tardius et solidius coagulantem redderent: rejiciendam, ergo esse hanc opinionem.

Dein

(13) Cap. 3. Exp. 1-4.

(14) l. c. Exp. 2.

(15) l. c. Exp. 3.

(16) l. c. Exp. 4.

Dein si quis vi vitali deficienti ceteriorem coagulationem attribueret cum PARMENTIER et DEYEUX vellet, post mortem, ut coagulatio retardaretur, vitae actionem iterum augeri constatat, quod absonum est. His et pluribus argumentis ducti illorum opinionem rejecimus, sequenti modo haec explicare amisi (17).

Si sanguis e vena emittitur, necesse est, quum contracta diminuantur, ut vena et vascula minora in illam transibunt eadem ratione sese contrahant, qua sanguinis copia decreseat; dantur autem ubique, quod in vulgus notum, vascula capillaria, quae serum tantum vehunt, aliaque paulo majoris luminis, quae rubram quoque partem admittunt. Si autem horum vasorum capillarum lumen reddatur angustius, necesse est, ut continuo plura vascula capillaria rubra in serosa, ut sic dicam, transeant, id est, cruorem sanguinis admittere reculent; vena igitur de tempore in tempus plus plus quam cruoris ex illis accipiet. His patet ratio, cur pederentium sub effluxu sanguinis soliditas coaguli et partis fibrosae copia decreseat, et sub agone mortis vix nisi grumos exhibeat; his perspicuum redditur, cur sanguinem in vena cava post mortem solidiorem et fibrosa parte ditiores invenimus; sanguine cum magna vi ex arteriis earotidibus effluxo, vascula pulmonum capillaria, e quibus proxime effluerat, cito sese contrahere omnesque fere cruorem reculare debent, qui cruor inque in vena cava remansit.

His igitur, quantum in me erat, enucleatis, celerioris coagulationis causam ex ipsa hac majori dilutione aut attenuatione sanguinis oriri expecti fuimus sequenti expe-

17.

rimento (18). Serum e placenta recens coagulata adhuc calidum expressi, inque 2 vascula paulo calidiora repleta; ne frigus quid mutaret, ita infudi, ut unum ad alterum ad 4 partem impletum esset: tertium vasculum vacuum, ad eundem gradum calefactum, comparavi: causa apposui, et omnia vascula sanguine mactati animalis, prius in quarto majori vase collecto, ut unus esset miscelae, adimplevi, vidique sanguinem eo citius coagulare, quo plus feri ei fuerat admixtum; illudque coagulum, si multum feri antea adfusissem, nullis dotibus, tam quoad laxitatem, quam quoad coagulandi tempus, differre a sanguine sub agone mortis effluxo. Haec experimenta repetita semper eundem mihi dederunt eventum (19).

Ex his explicare posse credimus (20).

1.) cur V. Sionibus cito iteratis sanguis laxior reddatur, quia vascula capillaria nimis sese contrahant. Tamen V. Sionibus nimis sanguinis copia diminuta etiam Lymphae vasis lymphaticis continuo adducta tandem totius sanguinis massam diluitur.

2.) Terrore alisque animae pathematibus citius sanguis coagulat, quia spasmo oborto vascula capillaria contrahuntur et vix nisi serum permeare admittunt.

3.) Frigore febri, terrore, metu, spasmis, v. c. Asthmate, sanguinem in ipsis vasis in grumos agi posseque formare, ex eadem denegata per vascula capillaria via, v. c. in pulmonibus, explicavimus.

21

(18) Exp. 5.

(19) Exp. 6, 7.

(20) 5 19.

4.) Ratio cur crusta vulgo in ultimis vasculis definitur aut minor est, quam copia partis fibrosae diminuitur, ex dictis patet: hinc si ager primo terrore afficiatur aut, alia ex causa spasmo orto, in primis vasculis crusta deest, quae resoluta spasmo in ultimis formatur; idem locum habet, si tantum contrahuntur vascula, ut gutturum effluat sanguis.

Quod attinet ad Experimentum cl. HERTI, lentius sanguinem sub agone mortis coagulare, hoc etiam aliquando nos observavimus (21), ejusque rei causam unice deducendam esse a fisco gastrico et bile in jugulato animali, contractione ventriculi spasmodica (quod tunc saepe fit) expulso decessimus; quin in tali sanguine alimenterum vestigia invenimus (22); deinde sanguini succo gastrico et bile additis, his coagulationem insigniter retardari experti fuimus (23).

His itaque, quantum nobis licuit, explicatis aliam inlaguinis questionem: *an revera durante sanguinis coagulatione calor liberetur?* qua de re summos viros ab utraque parte causam agere vidimus. Nos in multis Experimentis observavimus, sanguinem in superficie esse calidiorem, tamen durante coagulatione ejus temperaturam non augeri, licet omnem refrigerationem excepta superficie removerimus, vasculo oblongo in aqua calida posito: vidimus superficiem esse calidiorem et ante et post coagulationem non tantum, sed etiam si coagulatio sale Glauberi esset impedita; idem temperaturae augmentum

in

in aquae superficie locum habet (24); et ex omnibus conclusionem formavimus, calorem thermometro sensibilem durante coagulatione non liberari et superficiei temperaturam majorem neque coagulationi, neque fundo vasculi frigido, sed unice calori adiacenti esse ascribendum.

Tandem investigavimus, an durante coagulatione sanguinis volumen minus reldatur? vidimus autem, omnibus cautelis adhibitis, postquam sanguine tubum, Thermometri non ab similem, sed utroque fine apertum et episotomio infra praeditum, fugendo implevimus, nullam voluminis contractionem locum habere, modo omnis refrigeratio aqua calida arceretur (25).

Ex omnibus in hoc capite consideratis conclusimus:

- 1.) Sanguis in agone mortis citius coagulat.
- 2.) Longe magis dilutus est et minorem partis fibrosae copiam eo in casu possidet.
- 3.) Minime a vasorum actione debilitata haec deducenda est mutatio.
- 4.) Dependet a contractione vasorum capillarum, ut nihil fere nisi serum transmittant.
- 5.) Haec sanguinis feri ope dilutio non tantum causa est minoris fibrae quantitatis, sed et celerioris coagulationis.
- 6.) Sanguis sub agone mortis emissus citius putrescit; quod non a vi vitali diminuta, sed a dilutione est deducendum.
- 7.) Fibrae in sanguine diminutio post subito sibi sub-

(21) l. c. § 20, Exp. I, 2, 3.

(22) Exp. 3.

(23) Exp. 4, 5, 6.

(24) l. c. § at. Exp. I, ad 7.

(25) § at. in fine.

subsequentes V. S. non a debilitate, sed a contractione vasorum repetenda est.

8.) Animi pathematibus citior producta coagulatio e spasmo illis oborto explicari facile potest.

9.) Crustae in ultimis vel etiam in primis vasculis defectus iisdem causis adscribendus est.

10.) Si crusta non oritur, quia sanguis guttatim effluit, hoc non semper ab aëre, sed a contractione vasorum derivandum credimus.

11.) Aliquando sanguis in agone mortis tardius coagulat, quod explicandum a bile et succo gastrico vomitu expulso sanguinique effluenti admixto.

12.) Durante coagulatione nullus calor sensibilis evolvitur.

13.) Phænomenon, quod superficies sit fundo calidior, tantum repetendum est a calore ascendente.

14.) Sanguis coagulatus minus conducit calorem, quam cuius coagulatio fuerit impedita.

15.) Sanguinis volumen durante coagulatione nullo modo sensibili in minus contrahitur volumen.

§ 21.

Tandem in Cap. ultimo gravissima maximeque abscondita restabat quaestio, proxima enim coagulationis, et in corpore vivo fluiditatis sanguinis causa.

Ex Cap. 2. conclusimus respirationem esse causam in coagulum abeuntis sanguinis, partique fibrarum hanc contrahendi qualiterum tribuere oxygenium: hoc enim omnibus, quibuscum se jungit, substantiis solidiores formam conciliat; vi tamen vitali in sanguinem agendi non parum quoque adscribendum censuimus; partem enim

enim fibrasam e sanguine elictam jam quodam gradu organisatam invenimus, cristallificatione quasi vitali se monstrans; statum autem fluidum esse coactum cum TRIBRANO credimus.

Motus rotatorios in nuper effluxo sanguine a TRIBRANO, uti vidimus, descriptos, nos etiam observavimus (26): motus enim rotatorios vel gyros ubique formari, e quibus hic et illic rivulus globulorum tanquam e fonte produebat, quin et plures rivuli opposita saepe directione, manifeste Microscopium nobis monstravit, non tantum folis radiis adhibitis, sed et in umbra hos motus, licet non adeo perspicue ob debiliorem lucem sese offerant, videre nobis contigit. Quin et in sanguine et hor. post mortem a vena cava delineto paulo tantum debiliores gyri formabantur, durante coagulatione flocci aut tuberculae minores in sanguine formari observavimus; motus autem convulsivos vel palpitantes in coagulante sanguine quidem detegimus, quales HEIDMANN aliique observarunt; a lusu autem oculorum exiri nobis visum fuit

(26) AN TRAVIRANTIS, hunc motum, mox postquam e corpore emisisset est sanguis, rotatorium esse adeo ceterum minus detexerit, dubitandum videtur; Auctor enim Anonymus sequentia dicit: „200 men de huid wendt, dat er maar een droppel bloeds uitkomt, en dat op een glas gelegd zijnde, in dezelfde graad van het Mischouden wordt, die natuurlijk aan het bloed is, en dan met het Microscop beschouwd zijnde, zal men in deze droppel een geweldige beweging zien.“ Qui motus vix aliud quid esse potest, nisi motus, de quo loquimur.

[*] Physiol. of Natuurkundige Ontleding van het Menschelijk lichaam, gecorrekten uit de schriften van BOERHAAVE, MALPIGHI, U.S., RUIJSCH etc. Amst. 1736. p. 290.

fuit; rete illud pulcherrimum parti fibrosae adscriptum, atque coagulatione productum, unice sanguinis globulis formari ex eo nobis patuit, quia et in fero praecipue rubro invenimus, modo solis radiis exponeretur sanguis, quando globuli refractione radiorum fila exigua aut vermiculos simulabant; horum motus per unam et alteram diem conservabatur; tardior vero erat, quam motus a TREVIRANO descriptus (27).

Ex omnibus conclusionem formavimus, motus TREVIRANI rotatorios cito deficientes vi vitali produci, praecipuamque esse fluiditatis sanguinis causam, quum hi motus agiles globulorum partem fibrosam dividant, et conglobari impellant; tamen alia quoque huic scopo inferiunt; nervis autem vix in fluido conservando sanguine aliquot attribuendum credidimus, quia destructo cerebro medullaeque spiritali per horam et ultra circulare sanguinem observantur LE GALLOIS, BRODIE et alii: circulatio ergo et vis in corpore sanguinis vitalis motibus his adjuncta coagulationem arent.

Ex

(27) Etiam globulos continuo moveri DELLA TORRE, aequum theoria de fibrosa parte rete formante esse proposita, observavit, licet de tali re non loquatur. nam J. J. BJÖRNSTÄHL *Redze door Esrope en het Gooten*, 1778. I deel. p. 315. narrat se hos motus apud DELLA TORRE vidisse, quos frequentibus describit: „Deze ringen (globulos enim sanguinis annulos esse credidit) zijn in een gesladdige beweging, rollen heen en weer, en het is zonderling te zien, hoe zij zich zomwijlen verenigen, zich weer afzonderen, doch alteso kunnen ringvormige gedaante, met de ledige ruimte in het midden, behouden: zomtijds, als de bloedschijfjes gedrukt worden, openen zich de ringen, gaat als in roet, en wordt tot een langen keten, doch in de beweging sluit hij zich weer tot eenen ring. Procul omni dubio solis radiis adhibuit, quando annulorum formam globulos assumptis crederes; remodis vero solis radiis, mox vera globulorum figura apparuit.

Ex omnibus deduximus.

- 1.) Coagulationis causa non extra corpus, sed jam in fibrosa circulantis sanguinis parte querenda est.
- 2.) Hic coeundi nifus aeris et praecipue oxygenii actione oritur, adjuvante tamen vi vitali.
- 3.) Vis vitalis in sanguine inest, et fibrosae parti quandam irribilitatis gradum conciliat.
- 4.) Nec quieti nec refrigerationi adscribenda coagulatio.
- 5.) In sanguine recenti motus citissime rotantes vi vitali producuntur, hinc tardiores in sanguine diu post mortem fluido.
- 6.) In fero recenti ut et venusto globulorum motus reteque rubellum formatur.
- 7.) Hoc itaque rete perverse parti adscribitur fibrosae.
- 8.) Vires vitales hunc motum producunt, quibus coagulationem arent.



CAPUT III.

Experimentum Continuatio.

§ 22.

Si quis attenta mente sanguinis naturam perpendat, si variorum phaenomenorum causas erueret, Naturae sua mysteria quasi eripere et in lucem proferre cupiat, facile illum credimus adfensurum cl. Viro DE HAEN dicenti: „longe minorem nostri vitalis laticis nos habere notitiam, quam vulgo credamus;” hinc quoscunque conatus, etsi levissimos, ad sanguinis naturam illustrandam non inutiles putavimus.

Visis itaque, quae tam ab aliis, quam a nobismet ipsis pericula sunt instituta, opinionesque prolatae, haec ulterius prosequenda, novisque experimentis, quantum poterimus, et temporis penuria nos admittit, illustranda fore, credidimus; eoque magis, quam anno praeterito omnis mihi denegata fuisse occasio, sanguinem morbosum ejusque mutationes rite indagandi, omnique auxilio rei necessitate orbatus, difficiliora experimenta instituire non poterim.

Praecipue itaque sanguinem inflammatorium, de quo priori anno non nisi aliorum testimoniis et ratiocinio judicare potui, ulterius perferutari mihi proposui; videmus, quid ex experimentis haufimus.

EXR.

EXF. I.

Feminae gravidae, licet scorbuto leviori gradu affecta, venam secavi, sanguinemque primo effluentem in patinam et ultimum in vasculum collegi, quando sequentia observavi.

Tempus, quo sanguis crustam format, licet eodem momento et ex ejusdem hominis vena emissus sit, valdequam differt: In vasculo enim post 4 min. jam levis membrana in superficie formabatur, praecipue ad marginem, et jam post 11 min. Lympha limpidior sede in superficie, subsidebat cruce, colligere incipiebat; post 15 min. crusta, quamquam plenariam ténacitatem nondum adigerat, jam formata erat; in patina vero post 10 min., nulla adhuc lympa in superficie prodibat, perfecte fluido licet sanguine; post 15 min. prima lymphae se separantis vestigia formabantur; post 19 min. membrana in sanguine oriebatur, quae postea in crustam densam abiit, motus autem intercos in hoc sanguine locum habere, antequam lympa se segregaret, ex eo confici, quia per totam superficiem maculae nigrae rubra sive circumdatae marmoris ad infus formabantur, siveque figuram, perfecta quiete licet servato sanguine, continuo mutabant: motus interni certissimum indictum; namquam autem hoc in sano sanguine observare mihi sicut; in inflammato autem vulgare est, et procul dubio a pluribus jam diu visum phaenomenon.

Quod autem ad tempus attinet, quo lympa a cruce separatur; in aliis casibus vidimus hanc separationem jam post primum minutum, quin et dimidium, postquam e corpore emissus est, perfici; eoque citius, quo gravior adest inflammatio, quo tenacior etiam formabitur crusta.

Quo

Quomodo ergo statui possit, quod plures sustinuisse memoravius, ad crustam formandam necessario tardior non tantum requiri coagulationem, sed et retardationem ipsam crustae esse causam, profus non video: in superficiem enim lymphæ, crustae sors atque origo, facilius prodir, longe antequam sanguis sanus coagulationem orditur; haec scilicet ad septimum miraturum. vulgo incipit. Fateatur sanguinem inflammatorium sano vulgo tardius coagulare, sed saepe sanguinis sani coagulationem pari modo retardari, absque ullo tamen crustae prodromis vestigio, ipse agnovit HEWSON (28); aliud ergo quid juxta illum accedere debet, et hoc esset attenuatio sanguinis ut globuli subidere possent.

Si ergo impeditur, quo minus globuli fundum potere possint, nulla juxta hanc opinionem oriretur separatio lymphæ a parte rubra.

E x p. 2.

Gravidæ cujusdam vena secta sanguis, bono flumine profluens, in patinae planioris marginem incidit; ubique autem, quo sanguis a margine defluens stram sanguineam post se reliquerat, flocculi vel maculae exiguae rubrae lymphæ limpida a semet invicem separatae (*Gespikkeld*) sese monstrabant, ita ut lympham jam post 4 min. omnem rubram materiem deseruisset, quæ sub flocculorum forma sese separaverat, manifeste apparet. Hoc autem phenomenon in sano sanguine non locum habet; quin et Doct. viri BUSCH, TELLEGEN et OUDEMANN mecum benigne communicarunt, se in numerosa sua Praxi saepissime hoc

hoc observasse, et tanquam indubium sanguinis inflammationis, licet crusta non praesente, invenisse; et fateor, me non tantum hoc vidisse, ubicunque crusta sive exigua, sive crassa adfuerat; verum etiam omni crusta deficiente; ita tamen, ut sequenti die repetita Veræ sectione crusta insignis duritiei tenacitatisque prodiret.

Hic autem globuli vel rubra materies subidere nequeunt, et si globuli subiderent, aequabilis in fundo nasceretur rubedo; in strâ autem, post guttam sanguinis fluentis relicta, non datur locus, quo seare possent; haec vero alterius investigare cupidus, sequens institui experimentum.

E x p. 3.

Juveni cuiusdam Picuritide vehementissima decubentis Vera fecabatur. Microscopio antea rite posito, guttulam sanguinis pleno rivulo fluentis, in vitrum objectivum receptam, citissime sub Microscopio posui; eodem autem momento, quo sanguinem conspexi, jam omnis in flocculos exiguos se separaverat cruor, nec quocunque loco videretur, aequabilem lymphæ et cruoris mixtionem detegere potui. Dum haec videram, sanguis et vera adhuc profluit, aliquoties ergo nova guttula ex ipso sanguinis effluentis rivulo recepta, experimentum iterare potui, semper verò eodem cum eventu.

Repetii experimentum in Matronæ cujusdam sanguine Enteritide affectæ; ibique candela luce adhibita, ut viderem, num in inflammato sanguine idem locum haberet globulorum motus (qui si sepe non satis distincte in umbra observari potest), initio primis momentis moti veri quidem citissime detexi, per pauca momenta verò eadem celeritate continuabat hic motus, quin in guttulæ marginem vilis acie solum jam flocculos formatos vidi.

In alius hominis sanguine deinde hos flocculos cito quidem fere post 4 min. formari, non autem primo momento formatos jam inveni, ut mihi videre contigit in quodam viro per totum fere corpus Exanthemate herpetico in furfures decedente affecto, ubi hanc separationem in guttula, et rivo sanguinis magna vi profluente hausero, adeo perfectam observavi, ut a primo inde initio omnis cruor, in flocculos collectus, ab omni parte discederet a lymphâ inter hos flocculos limpidissima.

Si cum his sanguinem satum confeceramus, quidem nubeculae citi detegimus limpidiori strâ separatas; hoc autem non fit, nisi tempore coagulationis, quae in tali guttula fere post 2 min. et ultra incipere solet, postquam in gyros rotandi motu citissimo circumvolaverint globuli, uti jam supra explanavimus; in inflammato vero sanguine primo tantum momento aliquando hos gyros, non vero semper derigere potui; monendum autem, me occasione destitutum fuisse solis radios adhibendi, quando forsan melius hos motus conspexissem. Deinde in sanguine sano hae maculae majores sunt, et strâ non adeo limpida separatae; in insulas minores enim hoc in casu contrahitur pars fibrosa, ita ut in sanguine sano totam rubram massam interstitiis vel strâ minus rubris dividi, inque insulas contrahi, in inflammato vero flocculos rubros liquore limido innatare diceret.

E x p. 4.

Vidimus REIL et AUTENRIETH crustae tenacitatem ex eo explicare, quia in crusta globuli non inescent; ut igitur partis fibrosae particulae globulis non divisae et separatae sibi propius accederent, magisque intine sese

con-

conjungere possent. Utrum vero hoc experimentis indagavimus, an experimento nitantur SCHWENKI, qui Microscopio nullos globulos se unquam vidisse in crusta testatur (29); aut ex crustae pelluciditate globulos rubros non admittente concluderint, non addunt; operae pretium autem mihi visum fuit hoc indagare.

Simulac itaque in sanguine cujusdam hominis crustam formari viderim, lympham supernatantem fluidam adhuc sub Microscopio posui; satis insignem autem globulorum numerum inveni, licet non tantum, quantum in sani sanguinis cruore conspicimus; lymphâ vero pederunt in superficie limpidiore reddita, in alia guttula, prioris limpidiore, sub Microscopio posita, plurimos adhuc globulos inveni, licet eorum numerus decrescere mihi visus fuit; haec lymphâ in superficie sanguinis tandem in membrandam abiit, quam sub Microscopio posui, multosque adhuc globulos detexi; minor autem hujus membranae pelluciditas impedit, quo minus globuli distincte appareant, ut jam aliquoties sanguinis globulos citè intrare quis debeat, nisi oculo inexercitato, saltem si membrana ob crassitatem minus diaphana fuerit, globulos nullos videat, nec decipi velit; facilius autem in tenuiori crustae scienis membrana visui sese offerunt.

Vidimus porro strâs ruberrimas quasdam, in illius membranae superficiem dispersas, acuto tamen margine decurpas; et quidem saepius illis in locis, in quibus nullum adeste globulorum manifeste apparebat, argumento rubrum materiem sese non tantum a parte fibrosa separasse, sed et a globulis, quibus vulgo adhaeret, aut

quos

quos ex natura sua rubros fere omnes scriptores putant. Hanc perfectam rubrae materiei a globulis separationem saepius observare mihi contigit; in Dissectione priori anno elaborata (30) nos jam observasse diximus rubram materiem globulos posse deferre, ita ut aquae guttula adjecta sese ab his perfectio separaret, colorque rubet sese per aquam disperferit, nullo ibi praesente globulo; singulae autem jam fatemur, nos globulum ex natura sua revera rubrum nunquam confexistisse, sed semper rubro liquore natantem, et ita rubescentem; simulac vero five in aquam adjunctum, seu in serum vel guttulae ipsius rubrae marginem tenuiorem minusque obscuram pervenerit globulus, semper limpidus et diaphanus apparuit, ita ut omnem globulorum ipsorum rubedinem negaremus, nisi tot tantotumque viroorum testimonia nos retinerent; facillime enim Microscopio fallimur. Concedimus tamen globulos et materiam rubram quandam affinitate ad semet invicem ferri: vidimus enim, ubi aliquot globuli conjuncti in sero natarent, Atmosphaera quadam rubra hos esse cinctos, fere eodem modo, quo globulos delineavit HEWSON (31); modo longe minus obscuram atmosphaeram vidimus, nec circa unicum globulum in sero aut in Lymphâ natantem ullam rubedinem deregere potuimus; affinitas haec confirmari videtur eo, quod in succis vegetabilium coloratis etiam globuli dentur.

Vix itaque credimus, diversam a sano statu globulorum gravitatem, aut sanguinis attenuationem causam effici-

co-

ere, ob quam cruor subsidat, et sic crustam formet; quoniam rubram materiem penitus a globulis in inflammatione separari nec adeo illis adhaerere nobis apparuerit. — Utrum etiam ob gravitatem majorem calx viva ex aqua precipitaretur, postquam acido carbonico saturata fuerit, an quia affinitas aquam inter et calcem tollatur? aqua enim ipsa metalla longe graviora sustinere valet, si soluta sint. An, ut hoc addam, caseosa lactis materies ob gravitatem majorem addito succo gastrico a sero separatur, an vero quoniam affinitas inter utrumque subblata fuerit? quam alcali caustico addito resitui posse, ut caseosa materies solvatur, notum est.

§ 23.

Ex his omnibus itaque luculenter patere mihi videtur, in sanguine inflammato minorem partium diversarum affinitatem coli, quam quae in sano sanguine locum habet: non tantum enim lympham a cruore citissime separant, sed et ipsam rubram materiem ab omnibus globulis orbantem vidimus; egregie itaque confirmari putamus, quae anno praecedenti de hac re protulimus (32). Credimus hinc minori hac affinitate et separandi nisi partes a se invicem recedere: unde fit, ut rubrae materies, ex sua natura gravior, fundum petat. Quid autem sola gravitas harum partium diversa efficere qucat, in sano sanguine videmus, in quo, postquam placenta jam aliquandiu steterit, aliquam rubram materiem in fundo vasculi semper reperimus; et superiora placenta-

strae-

(30) Cap. 2. § 8.

(31) Experim. Inquir. of the red particl. of the blood. Lond. 1790. Tab. 2. Fig. 1.

(32) Cap. 2. § 8.

strata majorem continere partis fibrosae quantitatem tam ex majori superficiesci soliditate, quam ex experimentis SAARTSII (33) constat.

Sequens Experimentum his subungere liceat.

EX P. 5.

Vidimus ab HEIDMANNO, TREVIRANO aliisque fibrosae parti coagulanti motus palpitantes et concussiones adscribi (34), priori anno de his autem jam dubitavimus (35); quales enim vidimus, ab ipso oculo oriebantur, quin et similes in sero aqua diluto et dein cocto aliisve rebus. mihi occurrerunt; speravimus itaque in lymphis, dum in crustam mutatur et solidescit, detegere, quod nos in sero sanguine latuerit, quum in illo purior occurrat; vidimus autem istam lympham spissari pauloque minus diaphanam reddi sine ulla motu palpitanti aut contrahente perspicuo; detegere cupidi, quod alii tantis verbis describunt, experimentum saepius repetivimus; facies autem, cultris aut aciculae apice commota hac lymphis, quam ab omni parte fluidam sub Microscopio oculo exposceramus, spissorem et coagulatum jam invenimus lympham, quam fluidam adhuc suspicabamur.

Nondum autem bene concipere fateamur, cur fibrosa pars, nisi morbis nistum contrahendi amiserit, tardius coagulet, ubi copiosior est; non tantum enim crusta e parte fibrosa sero sola confans, sed et sanguis fibrosam partem scatenus, qualem prius in mactato animali effundere

vi-

vidimus, tardius coagulat, quam ubi minori copia adest, uti in sanguine sub agone mortis effluxo.

Non autem in sanguinis inflammati sero istam mutationem invenire posuimus, qualem PARMENTIER et MEYERUS describunt, coctione pimum vix coagulari: omne enim serum in albumen solitae consistenciae sepe transibat; si autem antea copiosa aqua commisceretur serum, paulo laxius erat coagulum, liquore imbutis lacteo, in quo sub Microscopio foliis radiis adjuti idem recte detegimus, quale in sanguine supra descripsimus; globulos tamen, nisi foliis radios adhiberem, in liquore hoc non adeo distincte observare potui, illud autem recte pari modo continuo moveri, uti in sanguine, vidimus, quem motum non nisi lufum simplicium virium attractivum et repulsivum esse credimus; postquam paululum effricabatur guttula feri, cristallos cubicos vidimus verosimiliter Mur. Soelae, quorum quidam octaedram sepe formabant, ab omni parte similes illis, quos HEWSON depinxit (36) et pro globulis expectatis habuit.

Crustam autem aliquando adesse sine ulla inflammatione non tantum alii noverunt, sed et nosmet ipsi crustam in gravidis, in iis, quibus menstrua non bene cedebant, et in plicthoriciis invenimus, licet non ejusdem densitatis et crassitiei, qua in inflammationibus gaudere solet crusta; unde poter leviori etiam vasculosi systematis affectione hunc separandi nistum sanguini posse conciliari; quin et in Asthenia B. A. GREVE dicit, quod saepe minor. *Ich mus indesjen nach meinen Erfahrungen an vielen taufend Pferden, Kühen und Schafen diese sogenannte Ent-*

(36) On the red. particl. tab. 1. Fig. 122.

(33) Diss. De mat. Sang. inflam. Exp. 7. P. 14.

(34) V.d. Supra § 6 p. 16. sq.

(35) Cap. 4. § 25.

Entzündungshaut für ein Phänomen halten, das durchaus auf einen starken Schwächezustand des Thiers hinweist, und nie anders erscheint, als bei den Fiebern mit dem Character des Typhus oder Lähmung (37). In omnibus his casibus etiam floccosa haec supra descripta conditio aderat; quin et illam separationem inveni in sanguine, quem ex hirudine, qui ante 3 horas ex infante sanguinem hauserat, collegi; hic autem sanguis non coagulabat, sed infispisabatur modo, ut post 10. min. syrupi spissioris consistentiam acquireret, argumento hunc sanguinem jam mutatum fuisse a statu naturali.

§ 24.

Crustae itaque natura ejusque causa exposita et experimentis, quantum potuimus, illustrata, alia tractanda restat questio non minoris momenti, nimirum; quid Respiratio, quid Oxygenium valeat in coagulando sanguine.

Antea aliorum experimentis nixi, ex his conclusimus, oxygenium facultate gaudere, qua parti fibrosae coëundum conciliet (38.) Hoc autem experimentis indagare magnopere optabam; non autem adeo facile inveni hoc in animalibus vivis: illorum enim varia natura, constitutio, quodque temperamentum fere dixerim, vacillanti saepe omnem reddidit conclusionem; et si semper sit agendum, longe majorem adhuc prudentiam in animalibus vivis indagandis requiri vidimus. In omni-

dua

bis autem experimentis columbis usus fui, quam avium respirationis majora organa melius his inficere crediderim. Videamus itaque, quid experimenta nos doceant.

E x p. 6

Columbi arteriam axillarem perfecui, eamque, postquam pauillum sanguinis emiserat, ligavi, sanguis hic post dimidium minutum coire incepit; deinde columbum sub magna campana vitrea oxygenio impleta prudenter posui, ne aliquid oxygenii amitterem, aut ejus puritatem, aëre atmosphærico immiso, diminuerem; post 5 min. columbum e campana exemi, quando iterum aperto vase (scu vera seu arteria fuerit vix dignoscere potui), sanguinis paucas guttas tantum collegi, quae non citius coagulabant, quam emisistis ante experimentum sanguis. Repetii experimentum ita, ut per 10 min. oxygenium respiraret columbus; vix autem ullam differentiam invenire potui, unde conclusi oxygenium respiratione hauritum intra 10 min. pondum sanguinem valdequam mutare, nec etiam columbos multum vividiores esse reditos observare potui; credidi autem, majorem fore differentiam, si experimentum ita inverterem, ut prius indagarem quid aër corruptus efficeret.

E x p. 7.

Sub ala itaque alterius columbi vas aperui, e quo sanguis venosus effluebat; qui coagulabat post 1½ min.; deinde sub campana aëre atmosphærico impleta columbum

E 5

74 DISSERTATIO

bum positi hora 3^a; in hoc aëre Eudiometro (39) exa-

nipato invenimus

20,75 Oxygen.

33,00 Acid. Carbon.

76,25 Azoti.

100,00

Hora 4^a aëris in campana contenti 100 partes continebant 17, 5 oxyg., quando jam cum difficultate respirabat animal. Ad horam 5^a anxietas respirationis valdequam aucta erat; invenimus jam oxygenii quantitatem esse diminutam ad 11, gas acid. carbonici vero esse auctam circiter ad 10. Hora 6 invenimus 9 partes Oxyg., Carbonici 10; aquae enim magna superficie multum carbonici erat absorptum. Columbae itaque consumferat, 11,75 Oxyg.

Ad finem hujus experimenti maxima anxietate, et non nisi omnibus fere musculis, in auxilium vocatis, respirabat animal; quum e campana eduxerim, mox validis inspirationibus gratum pulmonibus alimentum hauriebat et quasi sapere volebatur; licet citissime arteriam unius alae aperirem, tamen sanguis arteriosus satis magna copia effluens jam lacte rubescere incipiebat; ut autem ulterius aëris influxus avertiretur, illum sanguinem subito sub campanula, aëre, in quo respiraverat animal, impleta pos-

(39) Eudiometro in his experimentis usus fui egregio, a G. A. L. V. S. A. C. emendato, et admodum simplici facilitate reddito; quod instrumentum amicum cura et benevolentia nuper ex Parisiis accepimus. Vide ejus descriptionem in Mémoire d'Arcueil, tom. 2. 1809. gas Nitrogenum nostrum parvum ex cupro rubro et acido Nitrico.

positum. Coagulationis primum vestigium ad vasculi marginem post 9 min. demum detegimus; post 10 min. circa hunc locum spissior paulo reddebatur sanguis; post 12 min. dimidia saltem sanguinis pars nondum coacta erat; post 14 min. grumescibat, et post 17 min. tandem coagulatus licet valde laxus erat; sublatam campanula sanguis aëri exponebatur, bene tamen adhuc rubescebat, argumento, tardioram illam coagulationem non unice carbonici in campanula praesentis, postquam e corpore eductus fuerat sanguis, actioni esse adscribendam. Jam magis magisque solidus reddebatur, ita ut, post dimidiam horam, soliditatem sanguinis primum effluxi fere acquaret.

E x p. 8.

Alterius columbi arteriam aperui, e qua sanguis magna vi profluit, non prius autem nisi post 6 min. coagulare incipit, cujus tardioris coagulationis ratio me latuit, sanguinem enim columbi vulgo intra unum alterum minutum coire experientia me docuerat. Postquam per 2 fere horas sub eadem campana aërem atmosphaericum inspiraverat, oxygenii quantitatem ad 12,75 partes deductam vidi; laboriose admodum jam respirabat animal, et post campanam fenotam ejus Vena Secta sanguinem fundebat nigerrimum; aëre autem atmosphaerico expositum subito lacte rubescebat, et post 7 min. coagulare incipit; monendum autem casu frustulum sanguinis nuper coagulati incidisse, quo coagulationem accelerari vidimus (40), quod et hic agere potuit.

Lax.

Laxum tamen coagulum diu remansit, quam quod e primum effluxo sanguine erat ortum.

EX P. 9.

Columbum quibusdam prioribus experimentis jam debilitatum, et cujus sanguinem una et altera vice intra 1 aut 2. min. coagulare antea videbamus, hora 12 sub campanam aëre atmosphærico repletam posuimus; ad horam 2½ jam valdequam languescibat. Aër in campana contentus dabat 11 Oxyg., qui vero Laboratorium, ubi hæc experimenta instituebantur, implebat, nobis 20,75 Oxyg. exhibuit, dum aër externus dabat 21. Oxyg. — Ad horam 3 et ½ adeo debilitatum erat animal, ut sese pedibus sustinere amplius non valeret, jam in 100 partibus aëris e campana desumptis invenimus 10 partes Oxyg. Postquam e campanula removerimus animal, ejus sanguinem ex arteria effluxum post 5½ min. paulo, spissorem reddi, et post 8 min. in laxum coagulum mutatum observavimus.

EX P. 10.

Columbum aliam vividum, iterum sub campana Oxygenio inpleta ad hor. 3 jam prudenter posui, postquam e vena et arteria sanguinem emissem, qui paululum spissari in superficie post 3 min. incipiebat, post 4 min. in laxum coagulum transit. Oxygenium, quod e nigro elicueram, constabat circiter e 90 partibus Oxyg. et 10 Azoti. Quum hæmorrhagia aut alia causa columbus primo paululum langueret, post 20 fere minuta reviviscere quasi incipiebat: parum autem tantæ Oxygenii

masiæ consumulerat; deinde continuo vivior evasit, et valde tumultuosus, quasi et rebellis. Accelerata deinde respiratio incitationem magnam indicabat. Ad horam 5 consumulerat animal fere 8 aut 9 partes Oxygenii; satis adhuc itaque oxygenii remanserat; hora 6 fere 11 partes Oxyg. crant sublatæ, pro quibus 10 partes Gas. acid. Carbon. redierunt: eadem itaque hic aderat Gas. acid. Carbon. quantitas, quam in experimento priori, in quo fere ad incitatis redactum fuerat animal; tamen, licet non tanta cōamina jam infunderet ac antea, bene se habere videbatur. E campana extanti columbi cito vasculum aperui, quod sanguinem venosum, non longe hic ab arterioso distantem effudit; mox autem arteria aperta, sanguis lactisime ruber cum hoc sanguine commiscebatur, et jam intra ½ min. pars illa lacte rubra arteriosa coire incepit; quæ coagulatio in reliqua sanguinis parte fere ad ½ min. peragebatur, ita ut placente hujus masæ, jam ad 5 min., soliditate acquireret sanguinem prius effusum, qui jam ante 3 horas coagulaverat; in campana extincta flammula adhuc aliquoties restitui poterat.

§ 25.

Ex his Experimentis satis patere mihi videtur, Respirationi multum in coagulando sanguine esse attribuentum; fatemur quidem, tempus, quo sanguis coagulabat, postquam aliquandiu aërem corruptum inspiraverat animal, differre paululum; sed talia experimenta, quum instituantur in vivis animalibus, plurimis rebus præcipue metu, terrore alisque facillime affectis, quarum actio determinari nequit, nunquam ad amissum sibi esse similia, modo jam monuimus; forsan etiam in sanguine

adeo venoso aër atmosphæricus post experimentum agere eumque ad celeriorē coagulationem incitare potuit; in experimento enim 7, postquam sanguinem aëri, oxygenio præ magna parte privato, exposuissē, longe majorem, quoad coagulandi tempus, inveni differentiam; sanguis enim, post experimentum emissus, 10 fere min. plus ad coagulandum impenderat, quam qui prius effluxit. Quicquid autem sit, hoc ex omnibus constat, sanguinem post inspiratum aërem corruptum et oxygenio egentem, longe tardius coagulasse non tantum, quam qui post inspiratum Oxygenium fuerat collectus; sed tardius etiam illo sanguine, quem sub naturali conditione e vasis emissi, ejusque ab altera parte coagulationem, inspirato per aliquod tempus Oxygenio, valdequam fuisse acceleratum; observavimus porro, columbum, prioribus experimentis jam debilitatum, oxygenii inopiam longe acrius tulisse, quam qui vegetus et integer periculo fuerat traditus.

§ 26.

Postquam inque integraveram, quid Respiratio in tanta sanguinis coagulatione valeret, ulterius inquirere mecum confitui, quid Oxygenium in sanguine elliceret e corpore jam emissio; quam ob rem sequentia experientia institui.

EX P. 41.

Feminae cujusdam gravidæ venam fecavi, sanguinemque collegi in tria vascula A, B et C ita, ut vasculum C ultimum contineret sanguinem. A et B sub Oxygenio posui; in A, quod primum impleveram, post 12 min.

co-

coagulare incipiebat sanguis, quæ coagulatio post 15 min. perfecta erat, nulla tamen præfente crusta. Sanguis in B, post 12 min. jam spissior et quedammodo coagulatus, serum in superficie secernebat; post 25 min. autem mirabar serum hoc albidum asumere colorem, ac si crusta oriretur, deinde de tempore in tempus spissius reddi magisque albescere superficem, ita ut de crustæ origine nullum dubium superesset. Sanguis autem in C, aëri atmosphærico expositus, pari modo post 12 min. spissescere coepit; deinde crustæ vestigia color indicabat caeruleus.

Sequenti die serum in vasculo B spissitudinem syrupi acquisiverat, dum in C perfecte esset fluidus; infortunio vasculum A huius dejectum erat. Mirum itaque erat hic non tantum in vasculo B crustam fuisse extortam. postquam jam concreverat omnemque fluiditatem amiserat sanguis, sed etiam serum tantopere fuisse inspissatum, præcipue quum hoc phænomenon postea mihi non occurrat, unde vix ullas conclusiones exinde formare audeamus; verisimile autem oxygenii actioni est tribuendum.

EX P. 12.

Repetii experimentum ita, ut 2 vascula sanguine feminae sanæ junioris, non gravidæ sed plethoricae, impleverim;ambo vasa oxygenio exposui, ita tamen, ut vasculum quod B nominabimus, in quo ultimum effluens sanguis colligebatur, post 15 denum min. campana oxygenio impleta tegerim; utriusque sanguinis superficiei color ad caeruleum accedebat; sanguis autem A primum sub oxygenio positus fluidior videbatur, quam sanguis B; post

post

post horam vidi, in A crustum levem fuisse ortam; non tam distincte in sanguine B: unde tardior forsitan prioris coagulatio. Serum autem magna utriusque placentae contractione tam copiose jam erat secretum, ut utraque placentae in illo nataret. Post 3 horas autem crusta licet tenuis in sanguine A fese in concavam superficiem contraxerat; in B hoc minus et non nisi levi gradu erat conspicuum. Jam singulo vasculo alteram impofui campanam oxygenii impletam, ne impuritate et corruptione forsitan oxygenii experimentum incertius redderetur. Sequenti die serum in utroque sanguine perfecte erat fluidum limpidissimumque. Crusta in sanguine A fese valdequam contraxerat, uti in vehementi inflammatione locum habere solet. Sanguis in vasculo B contractionis gradum prioris vasculi non attingat, tamen concava erat ejus superficies.

In hoc itaque experimento contrahentem magis vim in parte fibrosa, in priori vero indispansantem quandam facultatem magis in sero exercuisse oxygenium fere diceres, quod et nos jam suspicabamur, quum sequens experimentum iterum docuit, quam facile in errorem ductum.

Postquam enim alius feminae, robustae et sanae sanguinem miseram, et vasculum primo impletum sub campana gase acido carbon. impleta posueram, non tantum hoc in vasculo tardius coagulare sanguinem vidi, quam in altero, aëri atmosferico expofito, sed et sequentibus die crustam et contractionem illius non multo minorem, quam in priori experimento inveni, licet nigerimus omnis, esset sanguis. Cur in hoc utroque casu tanta crusta tantaeque ejus contractio fuerit orta in sanis, plethoricis tantum, hominibus, nescire fatemur, in post-

tre-

tremo casu menfua non adfuerant per annum; altera facie vertigine corripiebatur, e quibus patet levioribus systematis affectionibus partium sanguinis separationem etiam posse produci.

In tertio adhuc experimento, ubi iterum sanguinem feminae gravidae oxygenio expofueram, duo vascula huic gafi expofita non tantum differebant quoad coagulationis tempus; sed et in uno crusta aderat, non vero in altero; vasculum autem, quod aëri expofueram, crusta iterum tegebatur, et, quoad coagulationis tempus, a priori non differebat.

Oxygenium itaque plus ortui crustae favere, vel in sanguine e corpore jam emisso coagulationem adeo accelerare, non observare potui; coagulatio autem in humano sanguine ob multos, quibus praec animalibus afficimur, stimulos et corporis affectiones, adeo inconflans est et mutabilis, ut de vario ejus coagulationis tempore judicium vix ferre possumus (41).

§ 27.

Si haec cum omnibus illis comparamus, quae priori anno protulimus (42), illa confirmari mihi videtur conclusio, respiratori in coagulando sanguine plurimum esse adscribendum, quin et non tantum respirationem inferre vire

(41) In his omnibus cum Oxygenio institutis experimentis plurima debeo Amicissimo W. C. V. MEDDAG, Pharmacopolo hujus urbis extimo: qui pro sua humanitate non tantum egregium ejus Laboratorium chemicum mihi usui dedit, sed etiam omnem, quo potuit, operam adferre non desistavit; quod publice grato animo testor.

(42) Cap. 2. § 11-13.

vire ad calorem, similiaque extitendum, sed etiam ut e chylo ejusque albumine sanguinem parte fibrosâ scitenteu pararet, illamque partem fibrosam oxygenio inspirato coagulandi debere facultatem.

B. DEMALET de hac re dicit, pulmonum vitalitate nutrita sanguinem nuturi et addit „le sang est soumise à l'action des poumons, comme l'urine est soumise à l'action des reins, la bile à l'action du foie“(43), et ab hac opinione vix differunt illa, quae ex variorum animalium sanguine diverso, et morbo caculeo conclusimus antea, ubi haec fusius tractavimus (44).

Si his adklamus observationes, quibus omnis respiratio subito fluit impedita, conclusionem hanc de oxygenii effectu confirmatam videbimus.

Sic LANCISUS casum memorat viri, astimate vehementi corrupti, qui, repente aphonus factus, suffocativo anhelitu et convulsionibus totius corporis misere animam efflaverat. Cujus cadavere aperto sanguis fluidissimus atrii coloris, ac si inter vivos versaretur aeger, prodijt (45); plures casus narrat MORGAGNI: ubi in frangularis vel suffocatis sanguis naturali fere gaudebat fluiditate (46); aliquando tamen grumos vel polypos invenit in eorum sanguine (47), quod plures affirmant auctores. Non tamen negabimus acidum carbonicum ad fluiditatem hanc aliquid contulisse: non enim adhucdum constat, quid acidum carbonicum in sanguine efficiat.

Ad-

(43) Traité sur la nature de la phlog. Par. 1804. p. 116.

(44) Cap. 2. § 13 et Cap. 4. § 22.

(45) Opera varia tom. 1. de repetina mortis Observ. 4. p. 52.

(46) De caus. et Sed. Morb. Epist. 19. Art. 3. §. 9. 16. 19.

(47) L. c. Art. 10. et 49.

Addendum autem, ex sanguine 3 hominum, qui in carceris locis subterraneis fervebantur, insolite mollem oriri placentiam, nos vidisse; aër hic impurius erat, saltem ob loci conditionem parum renovari posset; homines quorum sanguinem emiseram, licet robusti, tamen pallidâ erant.

§ 28.

Quum varii auctores insignes Electricitatis effectus in sanguine narrent: v. c. C. W. HUFELAND, qui dicit (48), plurimos auctores experimentis probare amissos fuisse, Electricum fluidum singularem vim habere, crasin humorum mutandi, eos resolvendi fluidioresque reddendi; quin citat GERHARDI (Mémoir. de Berlin 1772. p. 142.) qui observavit sanguinem electricitati expoliturum diutius fluiditatem conservasse, haec experimenta etiam repetenda duxi, quorum eventus fuit sequens.

E x p. 13.

Sanguinem gravidæ, 3 vasculis collectum, ita Electricitati expolui, ut continuo scintillæ ictusque minores per 4 horam sanguinem unius vasculi transirent, et 2 aliis vascula comparandi gratia appolui. Sanguis in 3 vas-

(48) Disc. Inaugur. de Usu vis Electricæ in Asphyxia Gort. 1783. p. 21. quænam sufficerent experimenta cl. KIELMEYER in ejus Disc. Inaug. solum experimenta circa influxum Electricitatis in sanguinem et respirationem spectantia. Tubing 1810. me vixisse doleat, quum Distractionem hanc videndi mihi occasio defuisset.

culis eodem tempore coagulabat; sanguis vero, e quo scintillas elicui, lactius in superficie rubescebat, crustaeque dabat vestigium, quae in aliis desiderabatur. Sanguis autem circa catenas cupreas, quas ad utrumque latus illi imposueram, primo coagulare incepit. Post 2 dies illum sanguinem iterum videns, non parum miratus fui hunc sanguinem penitus invenire corruptum, ita ut grumi nigri in sero rubro naterent, dum reliquus sanguis, electricitati non expostus, bene sese conservaverat.

EX P. 14.

Experimento priori repetito nullam, quoad coagulandi tempus, differentiam observare potui; sed vidi, quum membranula caerulea in superficie prodiret, ubicumque e superficie sanguinis scintilla eliceretur, lacte rubrum prodire, maculam: quae utrum concussioni, qua tali, an aliae causae tribuenda sit, affirmare non ausum; haec macula praecipue erat conspicua, si scintillae plures ex uno loco elicerentur. Sanguinem praeterea circa catenam prius coagulare etiam in hoc casu expertus fui. Sequenti die omnis sanguis, qui electricitatis ictibus fortioribus fuerat expostus, corruptus erat, et adeo laxus, ut in fundo vasculi vix amplius cohaereret; in aliis vero vasculis, comparandi causa servatis, placenta erat integra, ut vulgo esse solet; serum autem in omnibus erat lacteum, quale post coenam saepe observatur; in vasculo autem, quod Electricitatis ictibus recipiendis inservierat, serum colore foetide rubrum contraxerat; utrumque serum sub Microscopio posui; vix autem aliquid notabile detegere potui. Repeti deinde hoc experimentum, quod mihi eundem eventum exhibuit.

Ser.

Sero ex vasculis electricitati non expostis, aliquandiu servato, materiam albuminosam ad fundum praecipitare & pelliculum iterum reddere serum observavi.

Patet itaque, Electricitatis decompositionem sanguinis fuisse acceleratam; utrum vero haec celerior putredo fuerit orta, quia Electricitas jam statim decompositionem effecerit, an quod vis vitalis quendam gradum, in sanguine superfitum et corruptioni resistentem, sufflaminauit, difficile est determinatu; credimus autem celeris putrefactionis illorum, qui fulminis ictu trucidantur, causam eum nostra fere convenire, atque sic parvis compositis illustrari magna.

§ 29.

Consideravimus jam, quid *Vasorum* affectio in procedenda crusta inflammatoria, quid *Oxygenium* in acceleranda coagulatione, et denique quid *Electricitas* in sanguine valeat; indagatioi ulteriori *Systema nervosum* restat.

Varis rebus, quibus systema nervosum valdequam afficitur, sanguinis coagulationem mutari, jam diu innotuit; quorsum praecipue pertinent venena, uti acidum Prussicum aut, quod illud continet, aqua Laurocerthi (49): hoc enim venenum coagulationem retardare aut plane delere et sanguini colorem lacte rubrum conciliare dicitur.

Vix

(49) Vid. Diss. nostram, Cap. 2. § 10. et de aqua Laurocerthi, HECKER Journal der Erforschung. etc. I. Band. p. 132. DU CROIX, Diss. de aqua Laurocerthi p. 45. 46. WEINHOLT, Versuche über das Leben etc. Magdebg. 1817. § 43. p. 61. Sup.

Vix autem ad amicum determinari potest ratio, qua haec medicamina agunt; exstat vero alia magis directa via, destruendo nimirum systema nervosum: qualia Experimenta omni attentione digna instruerunt LE GALLOIS (50), BRODIE (51), PHILIPPS (52), WEINHOLT (53) et plures alii. Post destructum enim systema nervosum circulationem adhuc diu perfici observant, quamobrem nullo experimento edoctus in Disf. nostra prioris anni dubitavi, num systema nervosum multum contribuat ad coagulandum sanguinem, quippe qui tamdiu fluidus manet et circulare potest destructo etiamnum cerebro et medulla spinali; nemo autem eorum, quantum ego invenire saltem potui, ne verbo quidem de coagulatione sanguinis mentionem reddit; utrum scilicet, hoc experimento tardius an vero citius, coagulet. Hinc ipse haec experimenta, crudelia licet, insinuare coactus eram.

EX P. 15.

Caniculi junioris sanguis, incisione in collum facta, emittitur arteriosus et lacte rubescens; sanguis hic post 4 min. spissari, post 1 min. coire coepit; deinde incisa vertebrarum theca pone caput, medulla oblongata denudata se nobis praebeuit, cujus dissectionem convulsiones vehementes comitantur; siphonis ope aqua vi quadam injecta facillime omne cerebrum delachatur, atque e-

tra-

cranium expellebatur; durante illa destructione convulsiones vix observantur, quae, attracta modo medulla spinali, per totum corpus dispergebantur. Jam, stilli metallici ope et dein aqua injecta, omni quoque destructa medulla spinali, mox paralyfin vesicae confestim, quae urina emanabat; cordis pulsationes non amplius percipi poterant, aperto vero thorace statim sese visui offerebant, regulariter, licet paulo lentius peractae; 4 horae partem post destructum cerebrum et medullam, 40 adhuc pulsationes in 1 min. perficiebantur (in sano statu vulgo sunt 130); pulsationes autem inflatis pulmonibus accelerari paulum nobis videbantur; post 18 min. cordis ventriculus anterior venosus aperiebatur, quando alter ventriculus per 4 min. adhuc sese contrahabat. Sanguis emissus obscuri erat coloris; nec, autem quod quam maxime miratus fui, rubicundum aëri expolitus contrahabat colorem, neque coagulabat; post aliquod tempus rubra obscura materies fundum petiit, quae lente lenteque lactius rubescere incipiebat, tamen post 4 horae partem solitum sanguinis colorem nondum recuperaverat; post 3 horas adhuc feri inflari fluidus ac lacte erat ruber; sub Microscopio nihil detegere potui, quo a ferro rubro disaret; motus globulorum naturam solito modo peragebantur, et alcalinum naturam hic sanguis servaverat; dehuo autem cordis ventriculos accurate investigans polyposa concretamenta in venis jugularibus inveni ita, ut iuxta ductum horum valorum longa fila extrahere possem, cordis vero ventriculus posterior arteriosus fluido nigricante sanguine erat impletus.

Experimentis his repetitis vidimus, post destructum systema nervosum, tam arteriis, quam venis coagulatum contineri; accuratius autem haec novis Experimentis inquire conatus fui.

F 5

Exp.

(50) *Experiences sur la vie.* Par. 1809.

(51) *Reil Arch.* 12. Band. 2. Heft. p. 137. sqq. et 199. sqq.

(52) *Meckel Archiv.* 2. Band. 2. H. p. 320. sqq.

(53) *Versuche über das Leben.* etc.

Alius cuniculi integumenta Thoracis externa primo dissecimus, ut cute ablata ipse thorax citius posset aperiri. Jam cerebrum destruebatur fortibusque convulsionibus affliciebatur corpus, uti et sub destructione Med. spinalis; haemorrhagia autem sub hac operatione orta, sanguis effluens cito coagulabat. Mox thorace aperto cor, licet multo tardius, satis tamen vehementer pulsabat; 6 min. post destructam med. spinalem, sanguis in corde ab omni parte jam fluidus, in arteriis autem venisque inveniebatur coagulatus. Dissecto corde ejus parietes aliquamdiu sese contrahabant; sanguis e corde deinceps erat obscuri purpurei coloris, nec deinde coagulationis capax.

Repetiti iterum, sed ita, ut prius medulla oblongata denudaretur, deinde thorax aperiebatur. Licet thoracis unum latius esset apertum, vidi tamen pulmones inflari, quin et (foras altero pulmone conservato) animal ululabat, thorace vehementer sese contrahente; cor vivebat et celeriter pulsabat. Jam cerebrum debebatur, nec potui detegere sub hac operatione pulsus tardiores reddi; deinde subito Medulla spinali sublata, paulatim debiliores evadebant; quamvis adhuc longe fortiores erant, quam in prioribus Experimentis videram; deinde e corde dissecto 4 minuum post destructam medullam, sanguis in vasculo exceptus paulo obscurioris erat coloris, sed intra 1 min. jam coagulabat; mutationem ergo in prioribus experimentis memoratam nondum subiecit; disiectis cito arteriis et venis, vidi sanguinem nigrum effluere venosum, sed

sed in ipsis vasis simul jam concreverat pars fibrosa, ita ut ex aorta satis longum coagulati sanguinis filum posset extrahi; qui vero e corde effluerat inque coagulum deinde abierat sanguis, aëri expositus cito rubescebat; quem autem paulo post e venis arterisque fluidum neque amplius coagulationis capacem emiseram, post horum colorem lacte rubrum nondum recuperaverat.

Quid itaque ex his concludendum? Circulatio, debilitata quamvis, nequitiam cessabat, idcirco vasa adhuc in sanguinem agebant, nihilominus coagulabatur sanguis, destructo cerebro et Medulla spinali; quin et in ultimo experimento arteria Aorta sese contrahabat, dum dissecabatur, tamen pars fibrosa in ea jam coagulata erat. An itaque systemati nervoso praecipue illa functio est attribuenda, quod sanguinis coagulationem arceat, fluiditatemque ejus conservet, qua destructa sequitur coagulatione, coque magis, quum sanguinem in vasis animalis mortui diu fluidum manere posse tandemque coire constat, uti supra vidimus (54)? an vero pars fibrosa, quam vi incitabili gaudere in nostra priori commentatione demonstrare contati fuimus (55), hoc vehementi stimulo se contrahit ac in grumos agit? Dubitamus adhuc, et ulteriori disquisitioni haec relinquenda potius, quam levi fundamento Hypothesin superstruendam esse credimus; non absorta tamen esse mihi videtur sententia, polypos sanguinis in corde et arteriis post mortem inventos, eosque a terrore allivae pathematibus ortos, simili causae spasticae attribui, quam in dissectione priori (56), nec non in hocce ac duobus praecedentibus

bus experimentis annotavimus; nisi forte systematis nervi vasa abnormaliter incitantis efficacia simul hic agat.

Quod attinet ad fluidam conditionem sanguinis, quem nulli profus coagulationi subiectum, e vasis et cordis horum animalium exceptimus, non aliam huius explanationem nobis restare videtur, nisi quod sanguis in ipsis vasis vivis et agentibus coagulati, illorumque contractione, compressa et deposita quasi placenta, serum a se dimittit, rubro colore commixtum, statim. Quomodo autem tamdiu sanguinem circulare non tantum, sed et cito rubescere conspexerint varii Auctores (57), mirum videtur, cum in nostris experimentis tam cito sanguis coagularet et non nisi serum rubrum, quod tarde admodum lacte rubrum colorem assumeret, per vasa et cor ageretur. Patemur quidem nos respirationem aëre puriore inflato non conservasse, sed in ultimo experimento adeo celeris erat coagulatio, ut dubitem, an respiratione sola fluiditas sanguinis conservata fuisset; neque concipere me fateor, tali virtute gaudere posse pulmones.

Plura certe experimenta requiruntur ad haec enucleanda; temporis autem penuria his insistere nos cogit.

Sequentes adhuc quaestiones, a quarum indagatione debita, deficiens otium aut occasio nos retinuerunt, subiungere liceat.

An sanguis parte fibrosa scitens revera citius rubescat, et fortius oxygenium attrahat, quam ubi minori copia pars fibrosa adsit? nobis hoc aliquando visum fuit, et ultimis Experimentis, in quibus sanguis, post destructum

systema nervum, omni fibrosa parte orbatus adeo tarde rubescebat, hanc suspicionem confirmare videtur.

Num color ruber fibrae muscularis, quantum potest, exsanguis recidit, ejusdem sit naturae, an globulis praeditus, uti in sanguinis parte colorata locum habet?

Quinam sint effectus in sanguine, si respiratio arte sustentatur post destructum systema nervum, si oxygenium inflatur aut Hydrogenium? solo autem aëre expirato inflando, coagulationem arce non posuimus.

Num sanguis venosus cujusdam membri, cujus nervi disiecti sunt, differat a sanguine venoso alius membri integris nervis?

Quenam denique sit differentia inter sanguinem sanum et scorbuticum illumque ex aegris Asthenicis putrida febre decumbentibus emissum?

T A N T U M.

II

LIJST VAN PUBLICATIES DOOR

C.A. PEKELHARING

1874 - 1922

1874

Over ureumbepaling in bloed en weefsels, Dissertatie, Leiden.

1875

Sur le dosage de l'urée, Arch. néerland. des sciences exactes et naturelles 10, 56.

Ueber die Harnstoffbestimmung, Arch. ges. Physiol. (Pflüger's) 11, 602.

1880

Bijdrage tot de kennis van het pepton, Ned. Tijdschr. Geneesk. 16¹, 65.
Beitrag zur Kenntnis des Peptons, Arch. ges. Physiol. (Pflüger's) 22, 185.

1881

Weiteres über das Pepton, Arch. ges. Physiol. (Pflüger's) 26, 515.

De waarde der physiologie voor den beoefenaar der ziektekunde, Inaugurale rede, Utrecht.

1882

Een geval van ziekelijke veranderingen in het ruggemerg bij pseudospierhypertrophie, Ned. Tijdschr. Geneesk. 18, 416.

Ein Fall von Rückenmarkserkrankung bei Pseudomuskelhypertrophie, Arch. path. Anat. (Virchow's) 89, 228.

1883

Rudolf Virchow, Mannen van beteekenis.

1885

Met C.A.J.A. Oudemans, *Saccharomyces capillitii*, een spruitzwam van de behaarde hoofdhuid, Ned. Tijdschr. Geneesk. 21¹, 997.

Over den physischen grond van de diapedese der witte bloedlichaampjes bij ontsteking, Ned. Tijdschr. Geneesk. 21², 74.

Over den invloed van chininezouten op den vaatwand bij ontsteking, Maandblad voor Natuurwetenschappen 12, 85.

1886

Opmerkingen over de beteekenis der ziekteverschijnselen, Ned. Tijdschr. Geneesk. 22², 277.

Sur la cause physique de la diapedèse des corpuscules blancs du sang en cas d'inflammation, Arch. néerland. des sciences exactes et naturelles 21, 34.

Met W.C. Mensonides, L'influence de l'hyperémie active sur le courant lymphatique, Arch. néerland. des sciences exactes et naturelles 21, 69.

Ueber die Diapedese der farblosen Blutkörperchen bei der Entzündung, Arch. path. Anat. (Virchow's) 104, 242.

1887

De beri-beri in Atjeh (Particuliere correspondentie), Ned. Tijdschr. Geneesk. 23¹, 633; 23², 276.

Met C. Winkler, I. Mittheilung über die Beri-Beri, Deutsche Med. Wochenschr. 13, 845.

1888

Met C. Winkler, Onderzoek naar den aard en de oorzaak der beri-beri en de middelen om die ziekte te bestrijden, Utrecht, Kemink & Zn.

Met C. Winkler, Recherches sur la nature et la cause du beri-beri et sur les moyens de le combattre, Paris, Baillié et Fils.

Met C. Winkler, Erwiderung auf das Referat der Herrn Dr. Kitasato über unsere Mitteilung über Beri-Beri, Centralbl. Bakteriöl. 2, 277.

1889

Chemotactische werking van miltvuurbacillen op leucocyten van den kikkervorsch, Handelingen Natuur- en Geneesk. Congres, Leiden, p. 125.

Ueber Beri-Beri, X. Intern. Med. Congr. zu Berlin, Abt. XVI, Medizinische Geographie und Klimatologie, p. 1.

Over woekering van endotheliumcellen in slagaderen, Onderzoekingen *), 4de reeks, 1, 7.

Chemotactische werking van miltvuurbacillen op leucocyten van den kikvorsch, Onderzoekingen, 4de reeks, 1, 77.

Vernieling van miltvuurbacillen door konijnenbloed, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, 3de reeks, 7, 305.

*) ONDERZOEKINGEN, gedaan in het Physiologisch Laboratorium der Utrechtse Hoogeschool.

Eerste Reeks 1848-1856, Tweede Reeks 1867-1870, beide uitgegeven door F.C. Donders.

Derde Reeks 1872-1889, uitgegeven door F.C. Donders en Th.W. Engelmann.

Vierde Reeks 1891-1897, uitgegeven door Th.W. Engelmann en C.A. Pekelharing.

Vijfde Reeks 1897-1918, uitgegeven door C.A. Pekelharing en H. Zwaardemaker.

Zesde Reeks 1920-1928, uitgegeven door H. Zwaardemaker.

Zevende Reeks 1932-1939, uitgegeven door A.K.M. Noyons.

Achtste Reeks 1941-1965, uitgegeven door J. Jongbloed.

1891

Over vernieling van miltvuur virus in het onderhuidsbindweefsel van het konijn, Onderzoekingen, 4de reeks, 1, 36.

Over den aard van het fibrineferment, Onderzoekingen, 4de reeks, 1, 77.

Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes, Internationaler Beitrag zur Rudolf Virchow's Festschrift 1, 433.

Ueber Beri-Beri, Handlungen des Med. Kongresses in Berlin, Abt. XVI, Zweite Sitzung.

1892

De beteekenis van kalkzouten voor de stolling van het bloed, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, 3de reeks, 9, 73, 395.

Over de samenstelling van het fibrineferment, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, 3de reeks, 9, 293.

Ueber die Gerinnung des Blutes, Deutsche Med. Wochenschr. 18, 1133.

1893

Onderzoekingen over het fibrineferment, *Onderzoekingen*, 4de reeks, 2, 1.
 Over het neerslaan van eiwitstoffen door natriumsulfaat, *Onderzoekingen*, 4de reeks, 2, 278.
 Over het „pepton” van Kühne, *Onderzoekingen*, 4de reeks, 3, 173.
 In memoriam Jacob Moleschott, *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 29¹, 741.
 Over Kühne's pepton, *Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam*, 1, 168.
 Ueber das Pepton Kühne's, *Centralbl. Physiol.* 7, 43.
 Met G.C.J. Vosmaer, On Sollas' membrane in sponges, *Onderzoekingen*, 4de reeks, 3, 185.

1894

Over de functie van het lymphoide weefsel, *Geneesk. Bladen*, eerste reeks, p. 1.

1895

Over de betrekking van het fibrineferment van het bloedserum tot de nucleoproteïde van het bloedplasma, *Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam*, 3, 272.
 Ueber die Beziehung des Fibrinefermentes aus dem Blutserum zum Nucleoproteid, welches aus dem Blutplasma zu erhalten ist, *Centralbl. Physiol.*, 9, 102.
 Louis Pasteur, *De Gids*, 4de Serie, 13⁴, 299.

1896

Over een nieuwe bereidingswijze van pepsine, *Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam* 5, 25; *Onderzoekingen*, 4de reeks, 4, 170.
 Over de betrekking van het fibrineferment uit het bloedserum tot de nucleoproteïde, die uit het bloedplasma bereid kan worden, *Onderzoekingen*, 4de reeks, 4, 1.
 Over het voorkomen van een nucleoproteïde in spieren, *Onderzoekingen*, 4de reeks, 4, 185.
 Ueber eine neue Bereitungsweise des Pepsins, *Zeitschr. physiol. Chem.* 22, 233; *Centralbl. Physiol.* 10, 696.
 Ueber das Vorhandensein eines Nucleoproteids in Muskeln, *Zeitschr. physiol. Chem.* 22, 245.

1897

Opmerkingen over het verschil tusschen levende en doode stof, *Rectorale rede*, Utrecht.

Hypothesen aangaande de scheikundige samenstelling der levende stof, Ned. Tijdschr. Geneesk. 33¹, 669; Handelingen Ned. Natuur- en Geneesk. Congres te Delft, p. 20.

In memoriam Dr. S.K. Hulshoff, Ned. Tijdschr. Geneesk. 33¹, 565.

1898

Vorbereidend Onderwijs, Ned Tijdschr. Geneesk. 34¹, 357.

Vorbereidend Hooger Onderwijs I, Ned. Tijdschr. Geneesk. 34¹, 565.

Vorbereidend Hooger Onderwijs II, Ned. Tijdschr. Geneesk. 34¹, 605.

Nieuwe onderzoekingen over maagsap, Album der Natuur, p. 129.

Met G.C.J. Vosmaer, Over het opnemen van voedsel bij sponsen, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 6, 494.

1899

In memoriam Tjalling Halbertsma, Utrechtsche Studenten Almanak, p. 103.

Met G.C.J. Vosmaer, Over het opnemen van voedsel bij sponsen, Onderzoekingen, 5de reeks 1, 1.

Met G.C.J. Vosmaer, De kraagcellen van sponsen, Onderzoekingen, 5de reeks, 1, 31.

Eenige opmerkingen omtrent den tegenwoordigen stand der voedingsleer, Album der Natuur, p. 33.

1900

Met W. Huiskamp, Over de eiwitstoffen van de glandula thymus, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 9, 368.

Samenwerking van de spijsverteringsorganen, Album der Natuur, p. 193.

1901

On the proteins of the glandula thymus, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 3, 383.

1902

Het bindweefsel bij de oester, Onderzoekingen, 5de reeks, 3, 227.

Mededeelingen over pepsine, Onderzoekingen, 5de reeks, 3, 376.

Le tissu conjonctif chez l'huitre, „Petrus Camper” 1, 228.

Mitteilungen über Pepsin, Zeitschr. physiol. Chem. 35, 8.

Over den invloed van alcohol op de afscheiding van maagsap, Ned. Tijdschr. Geneesk. 38¹, 917.

In memoriam Prof. Rudolf Virchow, Ned. Tijdschr. Geneesk. 38², 525.
In memoriam Barend Joseph Stokvis, Münch. Med. Wochenschr. 49, 1920.
Over den invloed van alcohol op de gezondheid, Rede in den Volksbond tegen Drankmisbruik in 1902, gepubliceerd 1909.
Over pepsine, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 10, 450.
De volksvoeding en de accijns op suiker, uitgegeven door den „Anti Suiker-Accijns Bond”, bij J. Kuiken Jzn., te St. Anna Parochie, ook bij J.H. de Bussy, te Amsterdam.

1903

De waarde van suiker als voedsel, uitgegeven door de Maatschappij tot Nut van 't Algemeen, gedrukt bij S.L. van Looy, te Amsterdam.
Met W. Huiskamp, Over den aard van het fibrineferment, Onderzoekingen, 5de reeks, 4, 451.
Met W. Huiskamp, Die Natur des Fibrineferments, Zeitschr. physiol. Chem. 39, 22.
Ueber den Einfluss von mit Furfurol verunreinigtem Alkohol auf die Muskelarbeit, Onderzoekingen, 5de reeks, 4, 147.
Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Absonderung des Magensaftes, Onderzoekingen, 5de reeks, 4, 156.

1904

A propos de la pepsine, Arch. des sciences biologiques (Académie de Saint-Pétersbourg) 11, 36 (Supplement Feestbundel voor I. Pawlow).
Het doctoraat in de geneeskunde, Ned. Tijdschr. Geneesk. 40¹, 481.

1905

Aanteekeningen over pepsine, Onderzoekingen, 5de reeks, 5, 284.
Over onze kennis van de waarde der voedingsmiddelen uit chemische fabrieken, Ned. Tijdschr. Geneesk. 41², 111.
Met C.J.C. van Hoogenhuyze en H. Verploegh, De afscheiding van kreatinine bij den mensch, Onderzoekingen, 5de reeks, 6, 210; Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 14¹, 215.
Voordrachten over weefselleer, 1ste druk, Haarlem, de Erven F. Bohn.

1906

Schetsen uit het leven, door Dr. D. Huizinga, 3de druk, herzien door Dr. C.A. Pekelharing.
De rol van het vetweefsel bij de warmbloedige dieren, Album der Natuur, p. 241.

1907

De physiologie in Nederland in de laatste halve eeuw, Ned. Tijdschr. Geneesk. 51¹, 8.

In memoriam W. Koster, Ned. Tijdschr. Geneesk. 51¹, 65.

Over den invloed van alcohol op de cellen der maagkliertjes, Handelingen Elfde Vlaamsche Natuur- en Geneesk. Congres te Mechelen, p. 69; Onderzoekingen, 5de reeks, 8, 290.

Met J.W.A. Gewin, De verhouding van pepsine tot chymosine, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 16, 268.

1908

Het verbruik van eiwit in het dierlijk lichaam, Ned. Tijdschr. Geneesk. 52², 1663.

Ein Paar Bemerkungen über Fibrinferment, Biochem. Zeitschr. 11, 1.

Een paar opmerkingen over fibrineferment, Onderzoekingen, 5de reeks, 9, 1.

Eiwit als voedsel, Geneesk. Bladen, 13de reeks, p. 159.

In memoriam Dr. J.H. Gallée, Utrechtsch Jaarboekje.

Het verbruik van eiwit in het dierlijk lichaam, gepubliceerd in: Voordrachten, gehouden voor de medische en natuurphilosophische studenten der Universiteit van Amsterdam, uitgaande van de Vereenigde Secties voor wetenschappelijke Arbeid, gehouden 30 Oct. 1908, in de Aula der Universiteit van Amsterdam.

1909

Wettelijke regeling der vivisectie, De Gids 27⁴, 328.

Rapport der blijvende commissie voor het praktische en het aanvullende geneeskundig onderwijs, benoemd door het Hoofdbestuur der Ned. Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst, ingevolge het besluit der Algemeene Vergadering van Dinsdag, 10 Juli 1906, Ned. Tijdschr. Geneesk. 53¹, 357.

Der Eiweisverbrauch im Tierkörper, Zentralbl. ges. Physiol. und Path. des Stoffwechsels, Neue Folge, 4, 289.

Toespraak, gehouden bij de opening van het 12de Nederlandsch Natuur- en Geneesk. Congres te Utrecht, Ned. Tijdschr. Geneesk. 53¹, 1244.

Met C.J.C. van Hoogenhuyze, Over de vorming van kreatine in de spieren bij den tonus en bij de verstijving. Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, 18, 521; Onderzoekingen, 5de reeks, 11, 1.

De herdenking van Charles Darwin, Ned. Tijdschr. Geneesk. 53², 1539.

1910

Met C.J.C. Hoogenhuyze, Die Bildung des Kreatins im Muskel beim Tonus und bei der Starre, *Zeitschr. physiol. Chem.* 64, 262.

Die Ausscheidung von parenteral zugeführtem Kreatin, *Centralbl. Physiol.* 24, 814.

Die Ausscheidung von parenteral zugeführtem Kreatin bei Säugetieren, *Zeitschr. physiol. Chem.* 69, 395.

De afscheiding van buiten den darm om in het bloed opgenomen kreatine bij zoogdieren, *Onderzoekingen*, 5de reeks, 11, 236.

Over den invloed van alcohol op het maagslijmvlies, *Onderzoekingen*, 5de reeks, 11, 222.

1911

Met W.E. Ringer, Zur elektrischen Ueberführung des Pepsins, *Zeitschr. physiol. Chem.* 75, 282.

Met W.E. Ringer, Bijdrage tot de kennis van de beweging van pepsine in het elektrische veld, *Onderzoekingen*, 5de reeks, 12, 11.

Over den invloed van alcohol op het maagslijmvlies, *Geneesk. Tijdschr. v. Ned.-Indië*, Feestbundel, p. 85.

Een onrechtvaardig oordeel, *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 55¹, 2109.

In memoriam Prof. Thomas Place, *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 55², 689.

Over de afscheiding van kreatine bij den mensch onder de invloed van spier-tonus, naar proeven van J. Harkink, *Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam* 20¹, 178; *Onderzoekingen*, 5de reeks, 12, 30.

Met J. Harkink, Die Kreatininausscheidung beim Menschen unter dem Einfluss vom Muskeltonus, *Zeitschr. physiol. Chem.* 75, 207.

1912

Over den invloed van eenige anorganische zouten op de werking van pancreas-lipase, *Onderzoekingen*, 5de reeks, 13, 16; *Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam* 21¹, 289.

Ueber den Einfluss einiger anorganischen Salze auf die Wirkung der Pankreas-lipase, *Zeitschr. physiol. Chem.* 81, 355.

Influence of some inorganic salts on the action of the lipase of the pancreas, *Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam* 15, 336.

1913

Over de eischen door het menschelijk lichaam aan het voedsel gesteld, Rede, uitgesproken op het Congres voor Openbare Gezondheidsregeling, Tijdschr. Soc. Hygiëne 15, 198.

Das Aktivieren von Blutserum, Zeitschr. physiol. Chem. 85, 341.

Ueber die von Herrn Oskar Schultze behauptete Kontinuität von Muskelfibrillen und Sehnenfibrillen, Anat. Anzeiger 45, 104.

De vorming van kreatine in de willekeurige spieren van gewervelde dieren bij den tonus, Ned. Tijdschr. Geneesk. 57², 623.

1914

Met C.J.C. van Hoogenhuyze, Ueber die Cammidge'sche Pankreasreaktion, Zeitschr. physiol. Chem. 91, 151.

Geneeskunde en Geneeskunst, Ned. Tijdschr. Geneesk. 58¹, 1885.

Het activeeren van bloedserum, Onderzoekingen, 5de reeks, 14, 118.

Ueber den Einfluss von Phosphatiden auf die Blutgerinnung, Zeitschr. physiol. Chem. 89, 22.

1915

Een paar opmerkingen over den strijd tegen het gebruik van opium in Nederlandsch-Indië, Vragen des Tijds 1, 315.

Met C.J.C. van Hoogenhuyze, Over de reactie van Cammidge, Onderzoekingen, 5de reeks, 15, 288.

Een woord van hulde aan Dr. E.D. Cartier van Dissel, Ned. Tijdschr. Geneesk. 59¹, 489.

In memoriam Dr. E.D. Cartier van Dissel, Ned. Tijdschr. Geneesk. 59², 713.

In memoriam Dr. J.F.Ph. Hers, Ned. Tijdschr. Geneesk. 59², 1727.

1916

In memoriam Iwan Petrowitsch Pawlow, Ned. Tijdschr. Geneesk. 60¹, 813.

Met C.J.C. van Hoogenhuyze, Over eenige nieuwe waarnemingen omtrent het verband tusschen den spiertonus en het gehalte der spieren aan kreatine, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 24(II), 1577; Onderzoekingen, 5de reeks, 17, 1.

In memoriam G.C.J. Vosmaer, Ned. Tijdschr. Geneesk. 60², 1269.

Aanwijzingen, die de voedingsleer aan de hand doet, om het gebrek aan levensmiddelen zoo min mogelijk schadelijk te doen zijn, Rede, uitgesproken

op het Gezondheidscongres te Leeuwarden op 16 September 1916, Tijdschr. soc. Hygiëne 18, 229.

Met W. Schut, Onderzoek naar de voedingswaarde van geharde vetten, Chem. Weekblad 13, 755; Onderzoekingen, 5de reeks, 17, 26.

Met W. Schut, Examen de la valeur nutritive des graisses durcies, Arch. néerl. physiol. 1, 635.

1917

Over de vraag, of naast pepsine een ander enzym, chymosine, moet worden aangenomen, Onderzoekingen, 5de reeks, 18, 212.

Voordrachten over weefselleer, 2de druk, Haarlem, de Erven F. Bohn.

Ueber die Frage, ob neben dem Pepsin ein anderes Enzym, Chymosin, anzunehmen ist, Arch. ges. Physiol. (Pflüger's) 167, 254.

Franciscus Cornelis Donders, Rede, gehouden 27 Mei 1918 in de Aula der Rijksuniversiteit te Utrecht, Janus 24, 1919.

1918

Toespraak, gehouden bij het afscheid van het onderwijs aan de Rijksuniversiteit te Utrecht, Ned. Tijdschr. Geneesk. 62¹, 1680.

Prof. C. Winkler 25 jaar hoogleeraar, 20 September 1892 - 20 September 1918, Ned. Tijdschr. Geneesk. 62², 917.

1919

Some remarks on enzymes, Rec. trav. botan. néerland. 16, 207.

1920

Jan Salie leeft nog, Vragen des Tijds 47, 33 (onder pseudoniem Jan Vrijheid).

1921

In memoriam Hector Treub, Janus 25, 51.

Geschiedenis van de Vereenigde Gods- en Gasthuizen te Utrecht van 1817 - 1917, Utrecht.

Over de beweging van pepsine in een al of niet eiwitbevattende gel van agar-agar, Versl. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 30, 309.

On the movement of pepsin in a protein-containing or proteinfree gel of agar-agar, Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam 24, 269.

Rede ter gelegenheid van de onthulling van het monument te nagedachtenis van Prof. F.C. Donders, gehouden in het Groot-Auditorium der Rijksuniversiteit te Utrecht op 27 Mei 1918, ter gelegenheid van den 100sten verjaardag van Donders' geboorte, uitgegeven bij J. van Druten te Utrecht.

1922

F.C. Donders, Lebensbeschreibung und Rede bei der Enthüllung des Denkmals, Leipzig, Wilhelm Engelmann.

III

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- *ADELMANN, H.B. Marcello Malpighi and the evolution of embryology. Ithaca N.Y. Cornell Univ. Press 1966, pp 311-313, 651-653.
- *ALBERTONI, P. Ueber die Wirkung des Pepsins auf das lebende Blut. Centr.Bl.f.d.Med.Wiss. 1878
- *ALBERTONI, P. Rendiconto delle Richerche sperimentali escquite nel gabinetto di fisiologia. Della R.Universita di Siena. 1878.
- *ALBUCASIS. Cap. XV. De passione fluxus sanguinis a quocu que locorum. In Liber theoricae nesnon practicae Alsaharavii qui vulgo Acararius dicitur. Auguste Vindelicorum. S. Grimm en M. Vuissung, 1519, folia 145'
- *ALEXANDER, B. Coagulation, hemorrhage and thrombosis. New England J. Med. 252, 1955. p 432, 484, 526.
- *ANDERSON, Andrew. On the state in which fibrin exists in the blood. Proc. of Glasgow Phil.Soc. 1844. Vol. 1, p 201.
- ANDRAL. G. Précis d'anatomie pathologique. Paris 1829, 3 Vol. in 8.
- ANDRAL, G. Clinique médicale. 3e ed. Paris 1835. 5 Vol. in 8.
- *ARISTOTELES. Meteorologica boek IV. Chap. VII p. 335, Chap. X p.365 The Loeb Classical Library, Harvard Univ. Press 1952. Cambridge, Mass. U.S.A.
- *ARTHUS, M., G. PAGES. Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang. Arch. Physiol. Norm. Path. 22 (1890), pp 739-746.
- ARTHUS, M. La coagulation du sang. C. Carre en C. Naud. Paris 1899.

- *ARTHUS, M. La plasma fluoré, reactif du fibrin ferment. Journ. de Phys. et de Path. gen. III 1901, pp 887-900.
- *ARTHUS, M. Application à l'étude de la vitesse de la production du fibrin ferment dans le sang extrait des vaisseaux. Journ. de Phys. et de Path. gen. IV, 1902. p. 1-11.
- *ARTHUS, M. Sur la vitesse de la coag. du sang des prises successives. Journ. de Phys. et de Path. gen. IV, 1902. p. 273-276.
- *ARTHUS, M. Recherches sur la coagulation extravasculaire du sang. Journ. de Phys. et de Path. gen. IV, 1902. p. 281-288.
- *ARTHUS, M. La coagulation du sang. Scientia Biologie nr. 5. Evreux, imprimerie de Charles Hérissé, 1907.
- *ARTHUS, P. Th. CHAPIRO' Etudes sur la rétraction du caillot sanguin. Arch.Int.Physiol. VI (1908) pp 298-305.
- *ARTHUS, M., KOSLOVA, N. Etudes physiologiques sur un hémostatique le liquide de capodiceci. Arch.Int.Physiol. VI (1908) pp 73-80.
- ASTRUP, T. and PERMIN, P.M. Fibrinolysis in the animal organism. Nature (London) 159, 1847, p. 681.
- ASTRUP, T. Blood Clotting and Related Processes. In Nord, F.F. (Ed.). Advances in Eurymology and Related Subjects of Biochemistry, New York: Interscience Publishers, Inc., 1950. Vol. 10, pp 1-49.
- ASTRUP, T. Role of Blood Coagulation and Fibrinolysis in the Pathogenesis of Arteriosclerosis. New York: Acad. Press Inc. 1959, pp 223-240.
- *BAART DE LA FAILLE c.s. Leven en werken van Cornelis Adrianus Pelkharig. Utrecht 1948.
- BARTON, P.G., JACKSON, C.M. and HANAHAN, D.J. Relationship between Factor V and activated Factor X in the generation of prothrombinase. Nature (London) 214, 1967. p. 923.
- BECK, E.A. Die klassische Blutgerinnungstheorie. Thesis (M.D.) Zürich 1965.
- BECK, E.A. Historical development of the prothrombin concept. Handbook of haemophilia 1975.

BECK, E.A. Prothrombin and related coagulation factors. In Boerhaave Series nr. 10. Ed. by Hemker H.C., Veltkamp, J.J. Leiden Univ.Press 1975.

BETTELHEIM, F.R. and BAILEY, K. The products of the action of thrombin on fibrinogen. Biochem. et biophys. acta 9. 1952. p. 578.

BIGGS, R., and MACFARLANE, R.G. Human Blood Coagulation and Its Disorders (3rd Ed.). Oxford, Engl.: Blackwell Scientific Publications 1962 (a). p. 112.

*BIGGS, R. Forty years of the one-stage prothrombin time. TDH 33 (1975), pp 139-149.

BIGGS, R. Human blood coagulation, Haemostasis and Thrombosis. Ed. by Rosemary Biggs Sec. Ed. 1976. Blackwell Scientific Bibl. Oxford.

BIGGS, R. and MACFARLANE, R.G. The evolution of the haemostatic mechanism. Ed. als boven 1977. pp 639-654.

*BISCHOFF, Th.L.W. Beiträge zur Lehre von dem Blute und der Transfusion desselben. Müllers Archiv (1835), pp 347-372.

*BIZZOZERO, G. Ueber einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchow's Arch.Path.Anat. 90 (1882), pp 261-333.

*BIZZOZERO, G. Sur un nouvel élément morphologique du sang chez les mammifères et sur son importance dans la thrombose et dans la coagulation. Archiv Ital.Biol. 1882, pp 345-362.

BLUM, A.L. Annotation: Coagulation factor variants. Br.J.Haematol. 23, 1972, p. 643.

*BLUM, L. Neuere Arbeiten über Blutgerinnung. Centr.Blatt für Allgemeinen Pathologie und Path.Anatomie XV (1904), pp 385-401.

*BORDET, Jules. The theories of blood coagulation. Bibl. of the Johns Hopkins Hospital, jrg. 32 (1921), pp 213-218.

*BORDET, J. et DELANGE, L. La question du rôle des lipoides dans la coagulation du sang. Berliner Klin. Wöchenschrift 1914.

*BORDET, J. et DELANGE, L. La coagulation du sang et la genèse de la thrombine. Ann. de l'Inst. Pasteur 65, 1912. pp 657-674, 737-766.

- *BORDET, J. et GENGOU, O. Recherches sur le coagulation du sang. Ann. de l'Inst. Pasteur XVII (1903), pp 822-833.
- *BORDET, J. et GENGOU, O. Sur le pouvoir coagulant du sérum. Ann. de l'Inst. Pasteur XVIII (1904), pp 98-117.
- BORDET, J. et DELANGE, L. La question du rôle des Lipoides dans la coagulation du sang. Berliner Klin. Wochenschrift 1914.
- *BORDET, J. Considérations sur les théories de la coagulation du sang. Ann. de l'Inst. Pasteur par E. Duclaux (Bruxelles). Masson et Cie. Ed. (1920), pp 561-595.
- BOROVICZENY c.s. Einführung i.d. Geschichte der Hämatologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974.
- BOWIE, E.J.W., THOMPSON, J.H. jr. and OWEN, C.A. jr. A new abnormality of platelet function. Thromb.Diath.Haemorrh. 11, 1964. p. 195.
- BOWIE, E.J.W., THOMPSON, J.H. jr., DIDISHEIM, P. and OWEN, C.A. jr. Disappearance rates of coagulation factors: Transfusion studies in factor-deficient patients. Transfusion 7, 1967. p. 174.
- BRINKHOUS, K.M., SMITH, H.P., WARNER, E.D. and SEEGER, W.H. The inhibition of blood clotting. Am.J.Physiol. 125, 1939. p. 683.
- BRINKHOUS, K.M. A study of the clotting defect in hemophilia: The delayed formation of thrombin. Am.J.Med.Sci. 198, 1939. p. 509.
- BRINKHOUS, K.M., PENICK, G.D., LANGDELL, R.D., WAGNER, R.H., GRAHAM, J.B. Physiologic basis of transfusion therapy in hemophilia. Arch.Pathol. 61, 1956. p.6.
- BRINKHOUS, K.M. The development of our knowledge of hemophilia A en B. Scr.Haematol. 7, 1965. p. 1.
- *BRUECKE, E. Ueber die Ursachen der Gerinnung des Blutes. Archiv Path. Anat. 12 (1857), pp 81-100 en 172-196.
- *BRUECKE, E. Ueber das Verhalten einiger Eiweißkörper gegen Borsäure. S.B. Kaiserl.Akad.Wiss.Math.Naturwiss. Klasse 15:2, 1867. pp 881-904.

- *BUCHANAN, A. Contributions to the physiology and pathology of the animal fluids. London Med.Gaz. 18 (1836), pp 50-54.
- *BUCHANAN, A. Original communications on the coagulation of the blood and other fibriniferous liquids. London Med. Gaz. 1845.
- BUDTZ-OLSEN, O.E. Clot Retraction. Springfield Ill. Charles C. Thomas Publisher, 1951.
- *BUESS, H. Zur Geschichte des Emboliebegriffs bis auf Virchow. Schweizerisches Medizinisches Jahrbuch 1946, pp LVII-LXX.
- *BUESS, H. Zur Entwicklung der Thromboselehre im 18. Jahrhundert. Schweiz.med.Wochenschr. 29 (1954), pp 776-788.
- BUËSS, H. Recherches, découvertes et inventions de médecins suisses. Introduction biographique et bibliographique. Edité par Ciba S.A. Bâle, z.j.
- *BUERKER, K. Blutplättchen und Blutgerinnung. Pflügers Archiv ges. Physiol. 102 ,1904..
- CHEN, R. and DOOLITTLE, R.F. y-y Cross linking sites in human and bovine fibrin. Biochemistry 10, 1971. p. 4486.
- CLAUSS, A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haematol. 17. 1951. pp 237 e.v.
- *CHATTERJEA, J.B. Blood platelets and thrombosis. J. Indian Med.Ass. 54, 1970. pp 516-518.
- *CRAMER, C.D. Over de zoogenaamde Thrombosine van Lilienfeld. Onderz.v.h.Phys.Lab. te Utrecht. 1897.
- *VAN CREVELD, S. e.a. Significance of clotting factors in blood platelets, in normal and pathol. conditions. Lancet jrg. 2, 1951. pp 242-244.
- DAM, H. SCHONHEYDER, F. and TAGE-HANSEN, E. Studies on the mode of action of vitamin K. Biochem.J. 30, 1936. p 1075.
- DAM, H. and GLAVIND, J. Vitamin K in human pathology. Lancet 1, 1938, p. 720.

- DASTRE, A. Fibrinolyse dans le sang. Arch.Physiol. 5 (Ser. 5), 1893. p. 661.
- DEGGELLER, K. and VREEKEN, J. The human prothrombin-activating enzyme. Thromb.Diath.Haemorrh. 22, 1969. p.45.
- *DELEZENNE, M.C. Préparation d'un plasma pur et stable par simple centrifugation du sang d'oiseau. Ste. de Biol. Seance du 18 Juillet. Compt. Rendus de l'Acad. des Sciences 1896. pp 782-785.
- *DELEZENNE, M.C. Recherches sur la coagulation du sang chez les oiseaux. Arch.Physiol.Norm.Path. Paris, 1897. pp 333-346.
- *DELEZENNE, M.C. Activation du suc pancr. et coag. du sang. Ann. de Physiol. et de Physicochimie, jrg. 2, 1926. pp. 531-541.
- DENIS, S. Recherches expérimentales sur le sang humain considéré à l'état sain. Paris, 1831.
- DENIS, P.S. Nouvelles études chimique physiol. et medic. sur les substances albuminoïdes. Paris, 1856.
- DENIS, P.S. Mémoire sur le sang considéré quand il est fluide, pendant qu'il se coagule et lorsqu'il est coagulé. Paris, J.B. Baillière, 1859.
- *DONNE, A. De l'origine des globules du sang, de leur mode de formation et de leur fin. C.R. Acad.Sci. (D). Paris Bd. 14, 1842. p.366 e.v.
- DEUTSCH, E. (ed.). Blood clotting factors. Proc. 4th Intern.Congres of Biochemistry, New York, Pergamon Press, 1959.
- DE KREKER, R.A. Fibrin Stabilizing Factor (FSF). In Hunter, R.B., Koller, F., and Beck, E. (Eds.) Fibrinogen and Fibrin: Turnover of clotting factors. Stuttgart: Schattauer. 1964. pp 411-418.
- DUCKERT, F., FLUECKIGER, P., MATTER, M. and KOLLER, F. Clotting Factor X. Physiologie and physico-chemical properties. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 90. 1955. p.17.
- *EAGLE, Harry. The role of prothrombine and platelets in the formation of thrombine. J.Gen.Physiol. (18). 1935. pp 531-555.

- *EBERT, J.C. en SCHIMMELBUSCH, C. Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. Virchow's Arch.Path.Anat. Jrg. 103, 1886. pp 39-87.
- EBERT, C.J. and SCHIMMELBUSCH, C. Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden. Stuttgart, Ferdinand Enke. 1888.
- *EGUET, J. Ueber den Einfluss des Blutegelinfuses auf die Thrombenbildung. Basel, 1894. pp 217-248.
- EHRSTROEM, R. Olaf Hammarsten. Finsk.Lakaresallsk.Handl. 75. 1933. p.25.
- ENGELMANN, Th.W. en PEKELHARING, C.A. Onderzoekingen gedaan in het Lab. der Utrechtsche Hoogeschool. Vierde reeks. 1891-'97.
- *FERGUSON, J.H. An experimental analysis of coagulant activity. Am.J. Physiol. 117. 1936. pp 587-595.
- FERGUSON, J.H. An intermediary calcium complex in blood coagulation. Am.J.Physiol. 119. 1937. p.755.
- FIESER, L.F. Synthesis of vitamin K. J.Am.Chem.Soc. 61. 1939. p.3467.
- FLYNN, J.E. and COON, R.W. Purification and isolation of certain intermediates formed prior to the activation of prothrombin. Am.J.Physiol. 175. 1953. p.289.
- *FONIO, A. Neuere Untersuchungen über Blutgerinnung. Schweiz.med. Wochenschr. 1922. pp 36-41.
- *FONIO, A. Neuere Untersuchungen über Blutgerinnung. Schweiz.med. Wochenschr. 1923. pp 60-64.
- *FONIO, A. Beob. über d. Gerinnung u. Thrombose. Vorgang im Dunkel-feldnativpräparat. Schweiz.med.Wochenschr. 1940. pp 510-514.
- *FONIO, A. Die retraktionsauslösende Function der menschlichen Thrombocyten in physiologischer u. pathologischer Hinsicht. Bull.Schweiz. Akad.Med.Wiss. 4. 1948. pp 470-481.
- *FONIO, A. Die Gerinnungsfaktoren bei der Hämophilie. Basel, Benno Schabe en Co. 1961. pp 145-175.

FORGET, C. De l'humorisme rationnel. Journ.hebd. 1834-1835.

*FRANK, E. Die essentielle Thrombopenie. (Konstitutionelle Purpura-Pseudo Hämophilie). I. Klinisches Bild. II. Pathogenese. Berliner Klin. Wochenschrift 52. 1915. pp 454-458.

*FREDERICQ, Léon. Une nouvelle propriété optique du sang des mammifères. pp 61-62.

*FREUND, E. Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung. Med.Jahrb.Gesellschaft Aertze. Wien, 1886.

*FREUND, E. Ueber die Ursache der Blutgerinnung. Wien.Med.Jahrbuch 1888. I: pp 259-279. II: pp280-302.

*FULD, E. Ueber das Zeitgesetz des Fibrinfermentes. Beitr.Chem.Physiol. Path. 2. 1902. pp 514-527.

*FULD, E. Einige neue Arbeiten über Fibrinferment. Bioch.Centralblatt I, 1903. pp 129-132.

*FULD, E. Ueber die Vorbedingungen der Blutgerinnung sowie über die Gerinnbarkeit des Fluorplasmas. Zentralblatt der Physiologie. Bd XVII no. 19. 1903. pp 529-533.

*FULD, E. und SPIRO, K. Der Einfluss einiger gerinnungshemmender Agentien auf das Vogelplasma. Beitr.Chem.Physiol.Path. 5, 1904. pp 171 e.v.

GAARDER, A., JONSEN, J. LALAND, S., HELLEM, A. and OWSEN, P.A. ADP in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. Nature (London) 1961. p.531.

*GLANZMANN, E. Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. Jahrb.Kinderheilkunde 88. 1908. pp 113-141.

GRAHAM, J.B. Biochemical genetics of blood coagulation. Am.J.Hum. Genet. 8. 1956. p.63.

GREEN, P. Journ.of Physiol.Vol. IV. 1883. pp 380 e.v.

*GREEN, J.R. On certain points connected with the coag. of the blood. Journ. of Physiol.,Vol. VIII, 1887. pp. 354-377.

GROSS, R., GEROK, W., LOEHR, G.W., VOGELL, W., WALLER, H.D. and THEOPOLD, W. Ueber die Natur der Thrombasthenie: Thrombopathie Glanzmann-Naegeli. *Klin. Wochenschr.* 38. 1960. p. 193.

HAANEN, C. Bloedstelping en bloedstollingsonderzoek. A'dam, Scheltema en Holkema. 1971.

HALLER, VON. Albrecht. *Elementa physiologiae corporis humani*. Lausanne 1757-1763.

HAMMARSTEN, O. Zur Lehre von der Faserstoffgerinnung. *Pflüger's Archiv ges. Physiol.* Bd. 14, 1874. pp 211-273.

*HAMMARSTEN, O. Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. *Soc. der Wiss. Uppsala*. 1875. pp 1-130.

*HAMMARSTEN, O. Zur Lehre von der Faserstoffgerinnung. *Arch.f.d.ges. Physiologie des Menschen und der Tiere*. Bd. 14. Bonn, Max Cohen Verlag. 1877. pp 211-273.

*HAMMARSTEN, O. Ueber das Paraglobulin. *Arch.f.d.Gesamnte Physiol. d.Menschen u.d.Tiere*. Bd. XV. 1878. pp 38-116.

*HAMMARSTEN, O. Ueber das Paraglobulin. *Arch.f.d.Ges.Physiol.d. Menschen u.d.Tiere*. Bd. XV. 1878. p. 38 e.v.

HAMMARSTEN, O. Ueber das Fibrinogen (1e Abschnitt). *Pflüger's Archiv ges.Physiol.* 19. 1879. p. 563.

HAMMARSTEN, O. Ueber das Fibrinogen (2e Abschnitt). *Pflüger's Archiv ges.Physiol.* 22. 1880. p. 431.

*HAMMARSTEN, O. Ueber die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung. *Zeits.Physiol.Chemie*. Bd. 22. 1896. pp 333-395.

*HAMMARSTEN, O. Ueber das Verhalten des Paracaseins zu dem Labenzyme. *Ztschr.für Physiol.Chemie*. Bd. XXVI. 1896. pp 103-126.

HARMISON, C.R., and MAMMEN, E.F. Molecular Characteristics of Substances Active in Blood Coagulation. In Seegers W.H.(Ed.). *Blood Clotting Enzymology*. New York. Acad.Press Inc. 1967. pp 23-101.

HARVEY, W. *Exercitationes de generatione animalum* Exercit. 52. London 1651.

- HARVEY, W. The works of William Harvey, M.D. Translated From the Latin With a Life of the Author by Robert Willis, London, The Sydenham Society. 1847.
- HAYEM, G. Nouvelle contribution a l'étude des concrétion sanguines intravasculaires. C.R.Acad.Sci.(D) Bd. 97. Paris, 1883. pp 144 e.v.
- *HAYEM, G. Du sang et de ses altérations anatomiques. G. Masson Ed. Paris, 1889. pp 207-329.
- *HAYEM, G. Du caillot non rétractile. Comptes Rendus etc. Jrg. 123. 1896. pp 894-896.
- HEILBRUNN, L.V. The evolution of the haemostatic mechanism. Uit: Functions of the blood. R.G. MacFarlane and A.H.T. Robb-Smith, Eds. Academic Press, 1961. pp 283-301.
- HEKMA, E. Ueber das Fibrin und seine Beziehung zu einigen Problemen der Biologie und der Kolloidchemie. Biochem.Z. 62. 1914. pp 161 e.v.
- HEKMA, E. Ueber der Reversibilität der in flüssig erhaltenen Plasma und Transsudaten anscheinend spontan und unter Serumeinflusz sich bildenden Gele. Biochem.Z. 63. 1914. pp 204 e.v.
- HEKMA, E. Ueber Gelbildung in flüssig erhaltenem Plasma. Biochem.Z. 64. 1914. pp 86 e.v.
- HEMKER, H.C., VELTKAMP, J.J. and LOELIGER, e.a. Kinetic aspects of the interaction of blood clotting enzymes III. Thromb.Diath.Haemorrh. 19, 1968. p.346.
- *HEWSON, W. Vom Blute, seinen Eigenschaften und einigen Veränderungen desselben. Nürnberg, 1780. Vert. van Exp. inquiry into the properties of Blood. 3e ed. Johnson, J. London, 1780.
- HEWSON, W. Disquisitio experimentalis de sanguinis natura. London, 1785.
- *HYORTH, P., RAPAPORT, S., e.a. Evidence that Platelet Accelerator (P. F.C.) is absorbed plasma proaccelerin. Blood Jrg. 10, 1955. pp 1139-1149.
- *HOME, E. On the changes the blood undergoes in the art of coagulation. Philosoph.Trans.Roy.Soc. London, 1857. The Croonian Lecture.

- *HOME, E. Some additions to the Croonian Lecture, on the changes the blood undergoes in the act of coagulation. Philosoph.Trans.Roy.Soc. 108, XII. London, 1818. pp 172-185, 185-198.
- *HOPPE-SEYLER, F. XI Beiträge zur Kenntnis usw. 1877. pp 169-208.
- *HOPPE-SEYLER, F. XXXV Beiträge zur Kenntnis usw. 1881. pp 366-385.
- *HOPPE-SEYLER, F. LIII Beiträge zur Kenntnis usw. 1882. pp 523-549.
- *HOWELL, W.H. The role of antithrombin and thromboplastin in the coagulation of blood. Am.J.Physiol. 29. 1911. pp 187 e.v.
- *HOWELL, W.H. The nature and action of the thromboplastic (zymoplastic) substance of the tissues. Am.J.Physiol. 31. Vol. XXXI, 1912. pp 1-21.
- *HOWELL, W.H. Structure of the fibrin-gel and theories of gel formation. Am.J.Physiol. 40, 1916. pp 526-546.
- *HOWELL, W.H. Two new factors in blood coag. Heparin and pro-anti-thrombin. Am.J.Physiol. Vol. 47, 1918. pp 328-341.
- *HOWELL, W.H. The purification of heparin and its chemical and phys. reactions. Bull. Johns-Hopk.-Hosp. Vol. 42. 1928. pp 199-206.
- *HOWELL, W.H. Theories of blood coagulation. Physiol.Rev. 15. 1935. pp 435-470.
- *HUISKAMP, W. Over het neerslaan van de serumglobuline in het bloed-serum d.m.v. arynrum. Onderz.v.h.Phys.Lab. te Utrecht. 1905.
- *HUISKAMP, W. Enige opmerkingen aangaande de aanwezigheid van fibrinoglobuline in fibrinogeenoplossingen. Onderz.i.h.Phys.Lab. te Utrecht. 1905.
- HUNTER, J. A treatise on the blood, inflammation and gun-shot wounds. London, 1795. In 4 New ed. 1828 in 8.
- JAQUES, L.B. Bloodclotting and hemostasis. Ann.Rev.Physiol. 16. 1954. p.175.
- JONES, A.F.D. A treatise on the process employed by nature in suppress-

ing its haemorrhage of divided and punctured arteries and the use of the ligature. Longman, Hurst, Rees, Orms and Brown. London. 1810.

*KOEHLER, A. Ueber Trombose und Transfusion, iter- und septische Infection und deren Beziehung zum Fibrinferment. Dissertation. Dorpat Univ. 1877.

*KOSSEL, A. Neuere Untersuchungen über die Blutgerinnung. Berliner Klin.Wochenschrift 21. 1893. pp 498-501.

*KOWALSKI, E. and NIEWIAROWSKI, S. Biochemistry of Blood Platelets. Academic Press Inc. New York. 1967.

*KRUEGER VON. F. Die Gerinnung des Blutes. Handb.d.Verg.Phys. 1925. pp 1312-1321.

*LANGEMEYER, H.G. Onderzoekingen over bloedplaatjes. Onderz.v.h. Phys.Lab. te Utrecht.1916.

LATSCHENBERGER und STRAUCH. Diss. Dorpat, 1889.

*LEGLER, R.G. Ueber die Kinetik der Blutgerinnung. Helvetica Chirurgica Acta, 26. 1943. pp 1512-1552.

LEHMANN, C.G. Lehrbuch der physiologischen Chemie. Blutgerinnung, pp 185-200.

*LE SOURD, L. et PAGNIER, Ph. Recherches sur le rôle des plaquettes sanguines ou hématoblastes dans la coagulation du sang. Journ.de Phys. et de Path.gen. 11 (1909), pp 1 e.v.; 13 (1911), pp 56 e.v.; 15 (1913), pp 812 e.v.

*LE SOURD, L. et PAGNIER, Ph. La rétraction du caillot sanguin et les plaquettes. Journ.de Phys.et de Path.gen. 15. 1913. pp 825 e.v.

LISTER, J. On the coagulation of the blood. The Croonian Lecture. Proc. Roy.soc. London, 1863.

LOEB, Leo. Weitere Untersuchungen über Blutgerinnung. Beitr.Chem. Physiol.Path. V. 1905. pp 534-557.

MAGENDIE, F. Mémoires sur le mécanisme de l'absorption chez les animaux à sang rouge et chaud. J.Physiol. exp.Path. 1821. pp 1-17, 18-31.

- *MALPIGHI, M. De polype cordis. De pulmonibus epistolai. In Opera Omnia, London, 1686. Quoted from a reprint published by Almquist and Wiksells, Stockholm (1956). pp 123-139, 133-139.
- *MELLANBY, John. Prothrombase, its preparation and properties. Proc. Roy.Soc.of London. Vol. CVIL. Series B. 1931.
- *MORAND, S.F. Mem.Acad.Roy.Chir. 8, 1736.
- *MORAND, M. Sur un moyen d'arrêter le sang des Artères, sans le secours de ligature. Mem.Roy.Chir. 22. 1753. pp 220-232. 220-232.
- *MORAWITZ, P. Zur Kenntnis der Vorstufen des Fibrinferments. Beitr. Chem.Physiol.Path. IV. 1904. pp 381-420.
- *MORAWITZ, P. Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Deutsches Archiv für Klin. Medizin. Bd. 29. 1904. pp 1-28.
- *MORAWITZ, P. Aus der medizinischen Klinik in Tübingen. Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. In Deutsches Archiv für Klin.Medizin, Bd. 79, 1904. pp 432-442.
- *MORAWITZ, P. Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebnisse der Physiologie 4, 1905. pp 307-422.
- *MORAWITZ, P. Blut und Lymphe. In Handbuch der Biochemie des Menschen u.d. Tiere. Gustav Fischer Verlag, Jena. 1925. pp 44-126.
- *MUELLER, J. Beobachtungen zur Analyse der Lymphe, des Blutes und des Chylus. Ann. der Physik u. Chemie. Jrg. 101 (25). 1832. pp 513-591.
- *MUELLER, J. Handbuch der Physiologie des Menschen. Mikroskop.-mechanische Analyse des Blutes. Coblenz, 1835. pp 96-152.
- *NOLF, P. La coagulation du sang des poissons. Arch.Int.Physiol. IV. 1906. pp 216-259.
- *NOLF, P. Contribution à l'étude de la coagulation du sang. (1e)Arch. Int.Physiol. IV. 1906/7. pp 165-215.
- *NOLF, P. Contribution à l'étude de la coagulation du sang. Les facteurs primordiaux, leurs origine. (3e). Arch.Int.Physiol. VI. 1908. pp 1-72.

- *NOLF, P. La formation de la fibrine (4e). Arch.Int.Physiol. Bd. VI. 1908. pp 115-191.
- *NOLF, P. Contribution à l'étude de la coagulation du sang. La fibrinolyse. (5e). Arch.Int.Physiol. Bd. VI. 1908. pp 306-359.
- NOLF, P. et HERRY, A. De l'hémophilie pathogène et traitement. Rev. méd. 29. 1909. pp 841 e.v.
- NOLF, P. et HERRY, A. De l'hémophilie pathogène et traitement. Rev. méd. 29. 1910. pp 106 e.v.
- NOLF, P. Eine neue Theorie der Blutgerinnung. Ergebn.inn.Med.Kinderheilk. 10. 1913. pp 275 e.v.
- *NOLF, P. De l'obtention de la thrombozyme à l'état de pureté. Comp. Rend.Société Belge 84. 1921. pp 840-843.
- *NOLF, P. Préparation et propriétés coagulantes de la thrombozyme. Arch. Int.Physiol. Vol. 55 Fase 3. 1948. pp 288-289.
- DEN OTTOLANDER, G.J.H., c.s. Hemostase en thrombose. Utrecht. Bunge. 1979.
- OWEN, C.A. jr., BOWIE, E.J.W., THOMPSON, J.H. jr. The diagnosis of Bleeding Disorders. 2e ed. 1974.
- OWREN, P.A. The coagulation of blood. Investigations of a new clotting factor. Acta med.scand., Suppl. 194. 1947. pp 1-327.
- *PAVLOVSKY, A. Contribution to the pathogenesis... Blood 2, 1947. pp 185-191.
- *PEKELHARING, C.A. Over den aard van het fibrineferment. Onderz.v.h. Phys.Lab. te Utrecht, 4e reeks 1. 1891. pp 77-118.
- *PEKELHARING, C.A. Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes. Virchows Festschrift, band I. 1891. pp 435-456.
- *PEKELHARING, C.A. Over de samenstelling v.h. fibrineferment. Verslag K.N.A.W. A'dam 3e reeks 9. 1892. pp 293-297.

- *PEKELHARING, C.A. De betekenis der kalkzouten voor de stolling v.h. bloed. Verslag K.N.A.W. A'dam, 3e reeks 9. 1892. pp 73-78, 395-400.
- *PEKELHARING, C.A. Ueber die Gerinnung des Blutes. Deutsche Med. Wochenschrift 18. 1892. pp 1133-1136.
- *PEKELHARING, C.A. Untersuchungen über das Fibrinferment. Verhandlungen der K.N.A.W. 2e sectie, deel 1, nr. 3. 1892/3.
- *PEKELHARING, C.A. Onderzoekingen over het fibrineferment. Onderz. v.h.Phys.Lab. te Utrecht. 4e reeks 1. 1893. pp 1-74.
- *PEKELHARING, C.A. Over het neerslaan van eiwitstoffen door natriumsulfaat. Onderz.v.h.Phys.Lab. te Utrecht. 4e reeks 2. 1893. pp 278-282.
- *PEKELHARING, C.A. In memoriam Jacob Molenschott. N.T.v.Gen. 1893. pp 741-743.
- *PEKELHARING, C.A. Louis Pasteur. De Gids, 4e serie 13 IV. 1895. pp 299-323.
- *PEKELHARING, C.A. Ueber die Beziehung des Fibrinferments u.s.w. Centralblatt Physiol. 1895. pp 102-111.
- *PEKELHARING, C.A. Over de betrekking v.h. fibrinoferment uit het bloedserum tot de nucleoproteïde, enz. Onderz.v.h.Phys.Lab. te Utrecht, 4e reeks 4, 1896. pp 1-17. Idem Centralblatt Physiol., 19-4-1895.
- *PEKELHARING, C.A. en ZWAARDEMAKER, H. Ibid.2. Onderzoekingen. 1897-1918.
- *PEKELHARING, C.A. In memoriam Rudolph Virchow. N.T.v.Gen. 2e deel. 1902. pp 525-528.
- *PEKELHARING, C.A. en HUIKAMP, W. Die Natur des Fibrinferments. Zeits.Physiol.Chemie, 39. 1903. pp 22-30.
- *PEKELHARING, C.A. en HUIKAMP, W. Over den aard van het fibrineferment. Onderz.v.h.Phys.Lab. te Utrecht. 5e reeks 4. 1903. pp 451-461.
- *PEKELHARING, C.A. De physiologie in Nederland in de laatste halve eeuw. N.T.v.Gen. 51 I, 1907. pp 9-19.

- *PEKELHARING, C.A. Een paar opmerkingen over fibrineferment. Onderz.v.h.phys.Lab. te Utrecht. 5e reeks 9. 1908. pp 1-14.
- *PEKELHARING, C.A. Ein paar Bemerkungen über Fibrinferment. Biochem.Z. 11, 1908. pp 1-11.
- *PEKELHARING, C.A. Das Aktivieren von Blutserum. Zeits.Physiol. Chemie. 85. 1913. pp 341-345.
- *PEKELHARING, C.A. Ueber den Einfluss von Phosphatiden auf die Blutgerinnung. Hoppe-Seyler's Zeits.Physiol.Chemie, 89. 1914. pp 22-38.
- *PEKELHARING, C.A. Het "aktiveren" van bloedserum. Onderz.i.h.Phys. Lab. te Utrecht. 5e reeks 14. 1914. pp 118-123.
- *PEKELHARING, C.A. Over den invloed van phosphatiden op de stolling van het bloed. Onderz.v.h.Phys.Lab. te Utrecht. 5e reeks 15. 1915. pp 246-266.
- *PEKELHARING, C.A. In memoriam Iwan Petrowitch Pavlov. N.T.v.Gen. 60 I, 1916. pp 813-815.
- *PETIT, J.E. Dissertation sur la manière d'arrester le aang dans les hémorrhagies. Mémoires Acad.Roy.Sci. Paris II, 1731. pp 85-103.
- *PETIT, J.E. Sur la manière d'arrester les hémorrhagies. Histoire de l' Acad.Roy.Sci. 1738. pp 14-16.
- *QUICK, A.J. The effect of exercise on the excretion of uric acid. 1935. pp 107-112.
- QUICK, A.J. On the constitution of prothrombin. Am.J.Physiol. 140. 1943. p. 212.
- QUICK, A.J. On the quantitative relationship between calcium and prothrombin. Am.J.Physiol. 148. 1947. p. 211.
- *QUICK, A.J. Hemostasis as an evolutionary development. Thromb.Diath. Haemorrh. 18, 1. 1967. pp 1-11.
- RASPAIL, M. Nouveau système de chimie organique. Paris, 1829.
- *RICHARDSON, B.W. The cause of the coagulation of blood. Churchill, London. 1858.

- RINGER and SAINSBURRY. Journ. of Physiol. Vol. XI. 1890. pp 206 e.v.
- *ROLLETT. Physiologie des Blutes und der Blutbewegung. Handbuch der Physiologie. Band IV.
- *SABBATINI, S. Azione del citrato trisodico ed importanze del calcio nella coagulazione del sangue. Abstract in Duits. Centralblatt für Physiol. 16. 1902. pp 665-667.
- *SABBATANI, S. Function biologique du calcium. La calcium dans la coagulation du sang. Arch.Ital.Biol.39. 1903. pp 333-375.
- SALMON, J. VERSTRAETE, M. et BOUNAMEAUX, Y. Fibrinogène plaquettaire et afibrinogénésie. Arch.Int.Physiol. Jrg. 65, 1975. pp 632-634.
- *SAMANA, M. Exploration biologique de l'hémostase et de la coagulation. Examen du Sanguo, 1970. pp 1-12.
- *SCHIMMELBUSCH, C. Die Blutplättchen und die Gerinnung. Virchow's Arch.Path.Anat. 101. 1885. pp 201-244.
- *SCHMIDT, A. Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch.Anat.und Phys. Jrg. 28. 1861. pp 545-587.
- *SCHMIDT, A. Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch.Anat.und Phys. 1861. pp 675-723.
- SCHMIDT, A. Weiteres über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch.Anat.und Phys. Jrg. 29. 1862.
- SCHMIDT, A. Kleine physiologisch-chemische Untersuchungen. Virchow's Arch.Path.Anat. Bd. 29. 1864.
- SCHMIDT, A. Haematologische Studien. Dorpat, 1865.
- *SCHMIDT, A. Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Arch. f.d.ges.Physiol.d.Menschen u.d.Tiere. Bd. 6, 1872. pp 413-538.
- SCHMIDT, A. Ueber die Beziehungen des Faserstoffes zu den farblosen und roten Blutkörperchen und über die Entstehung der letzteren Vorläufige Mitteilungen. Pflüger's Archiv ges.Physiol. Bd. 9, 1874.

- SCHMIDT, A. Ueber die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den Körperlichen Elementen des Blutes. Pflüger's Archiv ges.Physiol. 11, 1875. pp 515 e.v.
- *SCHMIDT, A. Die Lehre von den fermentativen Gerinnungsercheinungen in den eiweissartigen thierischen Körperflüssigkeiten. Dorpat Verlag C. Mattiesen. 1876. pp 1-62.
- SCHMIDT, A. Bemerkungen zu Hammarsten's Abhandlung: Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Nova Acta Reg. Soc.v.Scient. Upsaliensis 1875. Pflüger's Archiv ges.Physiol. Bd. 13. 1876.
- *SCHMIDT, A. Ueber den Faserstoff und die Ursachen der Gerinnung. Arch.Anat.und Phys. 1891. pp 545-587.
- *SCHMIDT, A. Zur Blutlehre. F.C.W. Vogel Verlag, Leipzig. 1892.
- *SCHMIDT, A. Weitere Beiträge zur Blutlehre. Bergmann Wiesbaden. 1895.
- *SCHROEDER VAN DER KOLK, J.L.C. Dissertatio physiologico-medica. Historia coagulationis sanguinis. Groningen, 1820. pp 1-91.
- SEEGERS, W.H. Prothrombin. Cambridge Mass. Harvard Univ. Press 1962. pp 111-113, 145-185, 285-319, 382-443.
- SEEGERS, W.H. Prothrombin in Enzymology, Thrombosis and Hemophilia. Springfield, C.T. Thomas Publ. 1967.
- SEEGERS, W.H. Blood Clotting Enzymology. New York Acad. Press 1967. pp 1-21.
- *SEEGERS, W.H. Half a Century before Prothrombin. App. 1962. pp 616-632.
- *SCHROER, H. Die Entwicklung der Hämostaseologie. Uit: Einführung in die Geschichte der Hämatologie. 1974. pp 80-98.
- *SPIRO, K., ELLINGER, A. Der Antagonismus gerinnungsbefördernder und gerinnungshemmender Stoffe im Blute und die sogenannte Pepton-Immunität. Uit: Phys.-Chem.Inst. in Strassburg Neue Folge nr. 1. 1897.

- *SCHWALBE, E. Untersuchungen zur Blutgerinnung. Braunschweig Verlag
Viehweg u. Sohn. 1900. pp 1-89.
- *STODDART, A.M. The life of Paracelsus (1493-1545?). London, John
Murray. 1911. pp 211-213.
- SUTTIE, J.W. Cellular biochemistry of prothrombin synthesis. Wayne
State Univ. School of Medicine. Symp. Detroit 18-19 Jun. 1973. p. 6.
- THACKRAH, C.T. An inquiry into the nature and properties of the blood,
as existent in health and disease. New England J.Med. 9. 1820.
- *TOCANTHIUS, L.M. Platelets and the spontaneous syneresis of blood
clots. Am.J.Physiol. Jrg. 110. 1934. pp 278-286.
- *TOCANTHIUS, M.L. Platelets a. the structure and physical properties of
blood clots. Am.J.Physiol. Jrg. 114. 1936. pp 709-715.
- *TOCANTIUS, L.M. Uit: The coag. of blood, methods of study. Chapter
II, Introductory exercises. 1955.
- *VERSO, M.L. The contributions of Andrew Buchanan on the study of
blood coagulation. Med.J.Australia 9-4-1960. pp 576 e.v.
- *VERSO, M.L. Some notes on a contemporary review of early French
haematology. Med.Hist. 1961. pp 239-252.
- *VERSO, M.L. The evolution of the blood counting techniques. 1964.
- *VERSO, M.L. Some nineteenth-cent. pioneers of haematology. Read at a
meeting in Melbourne of the section of Med.Hist. 1969.
- VIERORDT, C.H. Die Gerinnungszeit des Blutes u.s.w. Arch. Heilkunde
19. 1878. p. 193.
- *VIRCHOW, R. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. Arch.f.path.
Anat.u.Phys.u.f.Klin.Med. R. Virchow und B. Reinhardt Eds. G.
Reimer Verlag. 1847. pp 547-583.
- *VIRCHOW, R. Uit: Mannen van betekenis. R.U. Utrecht. 1854.
- VIRCHOW, R. Thrombose und Embolie. Ges. Abhand. z.Wiss.Med. von
Rudolph Virchow. Frankfurt, Von Meidinger, 1856. pp 219-732.

- VIRCHOW, R. Ueber den Faserstoff. Ges.Abhand.z.Wiss.Med.Grothe, Hannover 1862. pp 59-145.
- *VIRCHOW, R. Ueber Erziehung d. Aerzte. Congres Amsterdam, K.N.A.W. Sept. 1879.
- *VIRCHOW, R. Een leven in brieven 1839-1864.
- *VROMAN, L. Texchrome silhouette. Staining of platelets. 1949.
- *VONK. De oorzaken van de bloedstolling. Vakbl. v. Biol. 1966. pp 87-95.
- *WAGNER, R. Handwörterbuch der Physiologie. Braunschweig , 1842. pp 75-165.
- WARNER, E.D., BRINKHOUS, K.M., SMITH, H.P. The prothrombin conversion rate in various species. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1939/40. p.197.
- *WOLISCH, E. Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Erg.d. Physiol. Bd. 28. 1929. pp 443-624.
- *WOELISCH, E. Fortschritte in der Physiologie der Blutgerinnung. Ergebnisse der Physiol. 43. 1940. pp 174-371.
- *WOELISCH, E. Die Blutgerinnung: Forscher und Faktoren. Schweiz. Med.Wochenschr. 29. 1954. pp 774-776.
- *WOOLDRIDGE, L.C. Die Gerinnung des Blutes. Leipzig, Verlag von Veit. u.Comp. 1891.
- WOOLDRIDGE, L.C. Ueber intravasculäre Gerinnungen. Arch.Anat.und Phys. 1886. p. 397.
- WRIGHT, J.H. The origin and nature of the blood plates. Boston Med. and Surgical Journ. Jrg. 54. pp 643-645.
- *WRIGHT, J.H. e.a. The viscous metamorphosis of the blood platelets. Journ. of Exp.Medicine. Jrg. 26. 1917. pp 395-409.
- *ZIEGLER, E. Neue Arbeiten über Blutgerinnung. Centralblatt f.allg.Path. und path.Anat. Bd. IV. 1893. pp 970-980.

Summary and conclusion

In this thesis an attempt is made to describe the development of the prothrombine concept during the 19th century.

First a short review is given of the state of knowledge around the beginning of that century. There is no doubt that then as well as later confusion is the major characteristic of the situation in this field. The phenomenon of blood coagulation presents itself as a matter of course to all investigators but hardly anybody before or around 1830 can produce experiments that sort out plausible and implausible explanations. Physical, chemical and vitalistic theories are conjectured from ancient times until the middle of the last century and a common opinion is not to be found.

In this thesis this situation is described only in so far as it is necessary to understand later developments.

For investigators willing to do further research in this part of the history of science, the thesis of Schröder van der Kolk (1820) is reproduced in facsimile. It treats the subject of blood coagulation as it was known in that time in a historical perspective and contains as far as I could judge all relevant older literature.

One of the main conclusions of a first survey of 19th century literature must be that it is often impossible to judge whether in old experiments thrombin or tissue thromboplastin is the clot promoting agent. The main controversy of the last century is that between those who thought fibrin to arise from a stoichiometric interaction between two plasma constituents, a point of view of which Alexander Schmidt was the main proponent and those who visualised fibrin formation as being caused by the action of an enzyme on a plasma protein. (Buchanan, Hammersten, Pekelharing). That this controversy could not be easily settled is explained by the fact that on the one hand the clotting of a mixture of serum or any other fibrinogen-free plasma preparation will be enhanced by a number of types of thromboplastin-rich preparations, including blood cells, whereas on the other hand fibrinogen con-

taining preparations are clotted by thrombin containing preparations. The first situation suggests a stoichiometric interaction catalysed by a third component, the second one of course leads to the correct conclusion.

In order to try and sort out the literature I decided to repeat the old experiments exactly as described by the original authors.

With the experiments of some authors like Buchanan and Pekelharing this could readily be done. The experiments of Schmidt on the other hand defy this approach because they, however meticulously described, are unclear at precisely those points that we now recognise to be essential. This illustrates an interesting point in the nature of scientific discovery. Apparently Schmidt was not able to separate those experimental variables that nowadays are recognised to be significant from those that are not. But in order to recognise significant variables one has to know the outcome of significant experiments. To escape from this loop is the hallmark of the successful investigator, as has been well recognised by the investigators themselves. As it may be seen from the well known words of Pasteur: "Chance only favours the prepared mind". The fact that I have not been able to repeat experiments described by Schmidt in an unequivocal way thus in itself is significant for the understanding of the historical development.

The experiments of Buchanan are readily repeatable and they demonstrate clearly that clotting can be brought about by addition of catalytic amounts of thrombin to a fibrinogen solution. This is also the conclusion Buchanan drew. From the repetition of his experiments it is clear however that Buchanan must have observed thromboplastin effects almost as frequently as thrombin effects. This raises the interesting question of whether a discovery made by an investigator on dubious grounds should indeed be attributed to him. I feel no sensible answer can be given to this question and would tend to adopt the modern view that correctness of an interpretation is less important for science than its liability to falsification. The experiments of Buchanan can be repeated and his conclusions

might have been falsified. The experiments of Schmidt do not allow repetition and hence his conclusions can not be considered scientific statements in the modern sense of the word.

This should in no way suggest however that a modern reader does not acquire a great esteem for the scientific personality of Alexander Schmidt. Indeed his occupation with the problem of blood coagulation has catalysed research in this field for the latter half of the 19th century. Also the fact that he was recognised in his time as an expert in the field made that much of the scientific communication went through his works and the discussion thereof by others, in this way canalising the stream of information that in those times - as compared to later standards - was very diffuse indeed.

In the last quarter of the last century it becomes increasingly clear, primarily through the work of Hammersten and Pekelharing, that Buchanans concept of coagulation as an enzymatic reaction on one substrate, mediated by thrombin, is the right one.

In a series of experiments designed to prove the existence and provenance of thrombin Pekelharing then suddenly finds that it is possible to prepare a fraction from human plasma that in itself will not cause fibrinogen to clot but that, after suitable activation, will have this action. He draws the correct conclusion that thrombin exists in plasma in a precursor form. One may therefore ascribe the discovery of prothrombin to Pekelharing, or rather would one say: If this discovery is to be ascribed to anybody it is to Pekelharing that we have to grant it. At the same time it should be recognised that Schmidt already had postulated prothrombin but without a firm experimental basis. Also it must be mentioned that prothrombin in the mind of Pekelharing is not to be confused with the well defined protein we think of now if we use this word. Indeed Pekelharing believed that thrombin could arise from a large variety of phosphorus-containing proteins occurring in blood cells and many tissues. His further description of prothrombin applies best to.....thromboplastin! Once again confusion reigns, be it half a step further up the clotting cascade. It will

last until 1964 before the concept of prothrombin in anything like its modern form is accepted by the majority of investigators.

If one studies the early attempts to gain understanding in this obviously difficult field the primary feeling that remains is one of admiration for all investigators involved, be it only for their courage to begin such a seemingly hopeless task.

Samenvatting en conclusies.

In dit proefschrift heb ik gepoogd de ontwikkeling van het begrip prothrombine gedurende de 19e eeuw te schetsen. Eerst wordt er een kort overzicht gegeven van de kennis op het gebied van de bloedstolling omstreeks het begin van die eeuw. Er is geen twijfel aan dat dit gebied in die tijd zo goed als later voornamelijk wordt gekenmerkt door verwarring. Als welhaast vanzelfsprekend verschijnsel kent iedere natuuronderzoeker het stollen van bloed maar bijna niemand kan tot omstreeks 1830 experimenten laten zien die een keuze mogelijk maken tussen waarschijnlijke en onwaarschijnlijke verklaringen. Natuurkundige, chemische en vitalistische theorieën worden vanaf de oudheid reeds geponeerd maar tot een communis opinio komt het niet. In dit proefschrift wordt de vroege situatie slechts in zoverre beschreven als dat nodig is om latere ontwikkelingen te begrijpen. Voor onderzoekers die dieper willen ingaan op de vroege geschiedenis van de gedachten over de bloedstolling heb ik het proefschrift van Schroeder van der Kolk (1820) in facsimile gereproduceerd. Het behandelt de status quo van de kennis van de bloedstolling op dat moment en geeft een uitgebreid overzicht van de oude literatuur.

Een van de belangrijkste conclusies van een eerste speurtocht op het gebied van de bloedstolling moet zijn dat het vaak onmogelijk is om te beoordelen of in een oud experiment thrombine of thromboplastine het stollingsverwekkende agens is geweest. De belangrijkste controverse van de vorige eeuw is, op het gebied van de stolling, die tussen degenen die dachten dat fibrine ontstaat uit de stoichiometrische interactie van twee plasmabestanddelen, een standpunt waarvan Alexander Schmidt de belangrijkste voorstander was, en degenen die de fibrinevorming zagen als veroorzaakt door de werking van een enzym op een plasmaeiwit (Buchanan, Hammersten, Pekelharing). Dat deze controverse niet gemakkelijk beslecht kon worden werd veroorzaakt door het feit dat enerzijds de stolling van een mengsel van serum of enig ander fibrinogeenrijk plasmapreparaat samen met een fibrinogeenrijk preparaat bevorderd zal worden

door een groot aantal thromboplastinerijke preparaten, waaronder beschadigde bloedcellen, terwijl anderzijds fibrinogeen bevattende preparaten stollen o.i.v. thrombinebevattende mengsels. Het eerste geval suggereert een stoichiometrische interactie bevorderd door een derde preparaat, terwijl het tweede tot de correcte conclusie leidt.

In een poging om op dit punt helderheid te krijgen over de bedoelingen en waarnemingen van de oorspronkelijke auteurs besloot ik een aantal van hun proeven zo precies mogelijk te herhalen. Met de experimenten van sommige auteurs zoals Buchanan en Pekelharing leverde dit geen problemen op. De experimenten van Schmidt daarentegen weerstaan deze poging tot toenadering omdat zij, hoe nauwkeurig zij ook zijn beschreven, onduidelijk zijn op juist die punten die we tegenwoordig als essentieel zien. Dit illustreert een interessant vraagpunt over het wezen van de wetenschappelijke ontdekking. Klaarblijkelijk was Schmidt niet in staat die experimentele variabelen waarvan wij nu weten dat zij van doorslaggevende betekenis zijn, te scheiden van die die wij heden onbelangrijk weten te zijn. Maar om te weten wat de significante variabelen zijn moet men de uitslag van als significant herkende proeven kennen. In staat te zijn uit deze cirkelgang los te breken is wat een onderzoeker tot een succesvol onderzoeker maakt. Dit wordt trouwens door henzelf het eerst erkend; zegt niet Pasteur dat het toeval alleen de voorbereide geest te hulp schiet.

Het feit dat ik niet in staat ben geweest de experimenten van Schmidt te herhalen zodanig dat binnen de door hem aangegeven marges ondubbelzinnige experimenten zouden worden uitgevoerd, is op zichzelf reeds significant voor het begrip van de historische ontwikkeling.

De experimenten van Buchanan kunnen eenvoudig herhaald worden en zij laten duidelijk zien dat stolling kan worden te weeggebracht door de toevoeging van katalytische hoeveelheden thrombine aan een fibrineoplossing. Dat is ook de conclusie die Buchanan heeft getrokken. Uit de herhaling van zijn experimenten wordt echter duidelijk dat Buchanan in zijn proefopzet ook thromboplastine-effecten moet hebben gezien, en wel

bijna net zo vaak als thrombine-effecten. Dit werpt de interessante vraag op of men een ontdekking, die door een onderzoeker op twijfelachtige basis wordt gedaan, eigenlijk wel aan hem moet toekennen. Naar mijn gevoel is op deze vraag geen zinvol antwoord te geven. Ik zou er eerder toe neigen het moderne standpunt in te nemen dat een al of niet correcte uitspraak minder belangrijk is dan het feit of die uitspraak voor zinvolle toetsing en tegenspraak toegankelijk is. De experimenten van Buchanan zijn herhaalbaar en zijn conclusies zouden in principe gefalcificeerd kunnen worden.

De experimenten van Schmidt staan niet of nauwelijks zinvolle herhaling toe en daarom kunnen zijn conclusies in de moderne zin van het woord niet meer als wetenschappelijke stellingen - juist of onjuist - worden opgevat. Dit suggereert echter geenszins dat een moderne lezer niet bij het doornemen van de werken van Alexander Schmidt voor deze wetenschapsbeoefenaar de grootste achting voelt opkomen. Zijn niet aflatende ijver en sterke persoonlijkheid zijn de belangrijkste katalysatoren geweest voor het bloedstollingsonderzoek in de tweede helft van de 19e eeuw. Ook heeft het feit dat hij in zijn tijd als de grootste expert op dit gebied werd gezien er toe bijgedragen dat de wetenschappelijke communicatie daarover door en via zijn werken geschiedde. Op die manier kon in zijn tijd iedere in de stolling geïnteresseerde onderzoeker van de meest belangrijke recente feiten op de hoogte zijn, iets dat in de eerste helft van de vorige eeuw zo goed als onmogelijk was.

In het laatste kwart van de vorige eeuw wordt het steeds duidelijker, vooral door het werk van Hammersten en Pekelharing, dat Buchanans concept: de stolling als een enzymatisch gebeuren, het juiste was. In een serie experimenten die ten doel hadden het bestaan en de herkomst van thrombine te bewijzen, vindt Pekelharing dan plotseling dat het mogelijk is om uit plasma een fractie te bereiden die zelf geen fibrinogeen bevat en ook fibrinogeen niet doet stollen, maar die na activering fibrinogeen wel degelijk omzet in fibrine. Hij trok de correcte conclusie dat er een voorloper van thrombine in plasma voorkomt. Hierdoor kunnen we de ontdekking van het prothrombi-

ne aan Pekelharing toeschrijven. Liever nog zou ik zeggen: Als die ontdekking aan iemand moet worden toegeschreven, dan aan Pekelharing. Tezelfdertijd moet echter worden ingezien dat Schmidt reeds een prothrombine gepostuleerd had, zij het zonder enige experimentele basis. Ook moet vermeld worden dat Pekelharings prothrombine niet verward moet worden met het goed gedefinieerde eiwit dat we nu kennen. Pekelharing geloofde dat prothrombine kon ontstaan uit een grote verscheidenheid van phosphorbevattende eiwitten die in bloedcellen en vele andere weefsels voorkwamen.

Zijn beschrijving van prothrombine past nog het beste op wat wij heden ten dage kennen als.....thromboplastine. Weer maakt zich verwarring meester van het terrein, zei het een halve stap hoger in de stollingscascade. Het zal nog tot 1964 duren voordat het begrip prothrombine in iets dat lijkt op onze huidige opvatting, het merendeel van de onderzoekers voor ogen staat. Als men een studie maakt van de vroege pogingen om inzicht te verkrijgen in dit kennelijk zo moeilijke gebied is het belangrijkste dat daarvan overblijft een gevoel van bewondering voor alle betrokken onderzoekers. Al was het alleen maar voor de moed waarmee zij aan zo'n ogenschijnlijk hopeloze taak begonnen.

Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift werd geboren te Amsterdam op 29 juni 1911. Na het doorlopen van de Ambachtsschool, de Electrotechnische School en de Middelbaar Technische School (thans H.T.S.) trad hij in 1933 als technicus in dienst bij de P.T.T. Tot 1939 was hij werkzaam te Amsterdam, daarna tot 1946 in 's Gravenhage. In deze periode werden enkele cursussen gevolgd, zoals bouwkunde en Makelaardij, beëdigd als makelaar in onroerend goed 1937.

Van 1947 tot 1960 werkte hij als instrumentmaker en hoofd van de electrotechnische afdeling bij het Fysiologisch Laboratorium der Gemeente Universiteit van Amsterdam onder Prof. Dr. J. ten Cate.

Hier werd onder andere, in samenwerking met het Natuurkundig Laboratorium, onder zijn leiding een vierkanaals encefalograaf geconstrueerd met een versterkingsfactor $5 \cdot 10^6$, een technische prestatie waarvoor destijds een speciale onderscheiding van de Gemeente Amsterdam werd verkregen. Van 1957 tot 1962 volgde de auteur een studie voor de acte M.O. Biologie aan de Universiteit van Amsterdam. Vanaf 1960 werd de avondstudie omgezet in een volledige dagstudie.

In 1961 startte hij met een gedeeltelijke dagtaak een loopbaan als leraar biologie bij het Middelbaar Onderwijs. Vanaf 1962 tot 1974 was hij werkzaam als leraar aan het Spinoza Lyceum te Amsterdam. Na zijn pensionering begon de schrijver zijn studie op het gebied van de bloedstolling aan de Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht. In 1978 deed hij doctoraalexamen biologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam en vanaf die tijd wijdde hij een belangrijk gedeelte van zijn tijd aan het schrijven van dit proefschrift.